Université Paris Sud

École doctorale 422 :
Sciences et Technologies de l'Information des Télécommunications et des Systèmes

Laboratoire : Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie

Thèse de doctorat

Discipline : Physique

soutenue le 06/07/2015 par

Pauline HUET

Modélisation, simulation et quantification de lésions athéromateuses en tomographie par émission de positons

Directeur de thèse	Irène Buvat	Directrice de Recherche, CEA/SHFJ
Composition du jury :		
Rapporteurs	Gilles Karcher	PU-PH, CHU de Nancy
	Alain Lalande	MCU-PH, Université de Bourgogne
Examinateurs	Dominique Le Guludec	PU-PH, Hôpital Bichat
	Pascal Pineau	Société Dosisoft

Résumé

Les pathologies cardio-vasculaires d'origine athéroscléreuse, premières causes de mortalité dans les pays occidentaux, sont insuffisamment prises en charge par les outils de dépistage et de suivi thérapeutique actuels. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est susceptible d'apporter au clinicien des outils puissants pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des patients, en particulier grâce au traceur Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([18F]-FDG). Cependant, l'Effet de Volume Partiel (EVP), dû notamment à la résolution spatiale limitée dans les images (plusieurs millimètres) en regard des faibles dimensions (de l'ordre du millimètre) des VOlumes d'Intérêt (VOIs), et les fluctuations statistiques du signal mesuré présentent des défis pour une quantification fiable.

Un modèle original de lésion athéromateuse, paramétré par ses dimensions et sa concentration d'activité, a été développé et des simulations Monte-Carlo d'acquisitions TEP au [18F]-FDG de 36 lésions ont été produites. A partir des acquisitions simulées, nous avons montré que le nombre d'itérations des reconstructions itératives, le post-filtrage appliqué et le moyennage dans le VOI, paramètres relevés comme hautement variables dans une revue de la littérature dédiée, peuvent induire des variations des valeurs de fixation mesurées d'un facteur 1.5 à 4. Nous avons montré qu'une modélisation de la réponse du tomographe pouvait réduire le biais de mesure d'environ 10% par rapport au biais mesuré sur une image reconstruite avec un algorithme itératif standard et pour un niveau de bruit comparable.

Sur les images reconstruites, nous avons montré que la fixation mesurée reste très biaisée (sous-estimation de plus de 50% du SUV réel) et dépend fortement des dimensions de la lésion à cause de l'EVP. Un contraste minimum de 4 par rapport à l'activité sanguine est nécessaire pour qu'une lésion soit détectée. Sans correction d'EVP, la mesure présente une corrélation faible avec la concentration d'activité, mais est très corrélée à l'activité totale dans la lésion. L'application d'une correction d'EVP fournit une mesure moins sensible à la géométrie de la lésion et plus corrélée à la concentration d'activité mais réduit la corrélation à l'activité totale dans la lésion.

En conclusion, nous avons montré que l'intégralité de la fixation du [18F]-FDG dans les lésions athéromateuses inflammatoires totale peut être caractérisée sur les images TEP. Cette estimée ne requiert pas de correction de l'EVP. Lorsque la concentration d'activité dans la lésion est estimée, les mesures sont très biaisées à cause de l'EVP. Ce biais peut être réduit en mesurant le voxel d'intensité maximale, dans les images reconstruites sans post-filtrage avec au moins 80 itérations incluant un modèle de réponse du détecteur. La mise en œuvre d'une correction d'EVP facilite la détection des changements d'activité métabolique indépendamment de changements de dimensions de la zone siège de l'inflammation. Une quantification absolue exacte de la concentration d'activité dans les lésions ne sera possible que via une amélioration substantielle de la résolution spatiale des détecteurs TEP.

Mots-clés :

Tomographie par émission, simulation Monte-Carlo, athérosclérose, quantification, effet de volume partiel.

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death in western countries. New strategies and tools for diagnosis and therapeutic monitoring need to be developed to manage patients with atherosclerosis, which is one major cause of cardiovascular disease. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) is a powerful imaging technique that can detect at early stages plaques prone to rupture. Yet, Partial Volume Effect (PVE), due to the small lesion dimensions (around 1 mm) with respect to the scanner spatial resolution (around 6 mm full width at half maximum), and statistical variations considerably challenge the precise characterization of plaques from PET images.

An original model of atheromatous lesion parameterized by its dimensions and activity concentration, was developed. Thirty six Monte Carlo simulations of FDG-PET acquisitions were produced. Based on the simulations, we showed that the number of iterations in iterative reconstructions, the post filtering of reconstructed images and the quantification method in the Volume Of Interests (VOI) varied sharply in an analysis of the dedicated literature. Changes in one of these parameters only could induce variations by a factor of 1.5 to 4 in the quantitative index. Overall, inflammation remained largely underestimated (> 50% of the real uptake). We demonstrated that modeling the detector response could reduce the bias by 10% of its value in comparison to a standard OSEM recontruction and for an identical level of noise.

In reconstructed images, we showed that the measured values depended not only on the real uptake but also on the lesion dimensions because of PVE. A minimum contrast of 4 with respect to blood activity was required for the lesion to be observable. Without PVE correction, the measured values exhibited a correlation with activity concentration but were much more correlated with the total uptake in the lesion. Applying a PVE correction leads to an activity estimate that was less sensitive to the geometry of the lesion. The corrected values were more correlated to the activity concentration and less correlated to the total activity.

In conclusion, we showed that the total activity in inflammatory lesions could be assessed in FDG-PET images. This estimate did not require PVE correction. Tracer concentration estimates are largely biased due to PVE, and the bias can be reduced by measuring the maximum voxel in the lesion in images reconstructed with at least 80 iterations and by modeling the detector response. Explicit PVE correction is recommended to detect metabolic changes independent of geometric changes. An accurate estimation of plaque uptake will however require the intrinsic spatial resolution of PET scanners to be improved.

Keywords :

Emission tomography, Monte Carlo simulation, atherosclerosis, quantification, partial volume effect.

Table des matières

Résumé **iii**

Table des matières **v**

Acronymes **ix**

Liste des figures **xi**

Liste des tableaux **xiv**

Introduction **1**

1 L'athérosclérose et son imagerie **3**
- 1.1 L'athérosclérose : généralités . . . 5
  - 1.1.1 Enjeux sanitaires . . . 5
  - 1.1.2 Une pathologie multiforme . . . 6
  - 1.1.3 Thérapie et prévention . . . 8
- 1.2 Imagerie in vivo de l'athérosclérose . . . 9
  - 1.2.1 Pathogénèse de l'athérosclérose . . . 9
  - 1.2.2 Modalités pour l'imagerie de l'athérosclérose . . . 10
  - 1.2.3 Imagerie de la plaque : de la morphologie à la fonction . . . 12
  - 1.2.4 Imagerie moléculaire de la plaque vulnérable . . . 15
- 1.3 L'athérosclérose en imagerie par émission . . . 17
  - 1.3.1 Radiotraceurs . . . 17
  - 1.3.2 Traceurs du métabolisme lipidique . . . 17
  - 1.3.3 Traceurs de l'inflammation . . . 18
  - 1.3.4 Autres processus biologiques . . . 18
- Synthèse et conclusion . . . 19

2 La tomographie par émission de positons **23**
- 2.1 La TEP en médecine nucléaire . . . 25
- 2.2 Physique de l'imagerie TEP . . . 26
  - 2.2.1 Isotopes radioactifs . . . 26
  - 2.2.2 Annihilation positron-électron . . . 27
  - 2.2.3 Interactions photons-matière . . . 29
  - 2.2.4 Atténuation . . . 30
- 2.3 Détection par un système TEP . . . 30
  - 2.3.1 Détection des photons d'annihilation . . . 31
  - 2.3.2 Electronique d'acquisition . . . 33
  - 2.3.3 Le tomographe . . . 34
  - 2.3.4 Stockage des événements . . . 36
  - 2.3.5 Mesure de l'atténuation . . . 38

2.4 Reconstruction tomographique . . . 39
2.4.1 Un problème inverse mal posé . . . 39
2.4.2 Maximisation de l'espérance . . . 42
2.5 Images TEP quantitatives . . . 43
2.5.1 Correction d'atténuation . . . 44
2.5.2 Correction des coïncidences fortuites, diffusées, multiples . . . 44
2.5.3 Normalisation . . . 45
2.5.4 Temps mort et calibration . . . 46
2.5.5 Implémentation des corrections . . . 46
2.5.6 Caractérisation des images reconstruites . . . 47
Synthèse et conclusion . . . 47

3 Imagerie TEP-FDG de lésions athéromateuses : analyse de la littérature **49**
3.1 Imagerie TEP-FDG de la plaque et effet de volume partiel . . . 51
3.2 Matériel et méthode . . . 53
3.3 Résultats . . . 54
3.3.1 Sélection des patients . . . 54
3.3.2 Acquisitions . . . 55
3.3.3 Reconstructions . . . 55
3.3.4 Analyses . . . 56
3.4 Discussion . . . 60
Synthèse et conclusion . . . 61

4 Simulations d'examens TEP-FDG de lésions athéromateuses **67**
4.1 Simulations numériques d'examens TEP . . . 69
4.1.1 Du patient aux fantômes numériques . . . 69
4.1.2 Simulations numériques d'examens TEP . . . 70
4.1.3 Application à la quantification de l'athérosclérose . . . 72
4.2 Modélisation de lésions athéromateuses . . . 72
4.2.1 Introduction . . . 72
4.2.2 Matériel et méthode . . . 73
4.2.3 Résultats . . . 75
4.2.4 Discussion . . . 76
4.3 Impact de l'échantillonnage spatial d'une distribution d'activité . . . 78
4.3.1 Introduction . . . 78
4.3.2 Matériel et méthode . . . 79
4.3.3 Résultats . . . 81
4.3.4 Discussion . . . 86
4.4 Simulations réalistes d'examens TEP-FDG de lésions athéromateuses . . . 88
4.4.1 Introduction . . . 88
4.4.2 Matériel et méthode . . . 88
4.4.3 Résultats . . . 90
4.4.4 Discussion . . . 90
Synthèse et conclusion . . . 92

5 Caractérisation et amélioration de la quantification de la plaque en TEP **95**
5.1 Quantification et effet de volume partiel . . . 97

5.1.1 Approches pour la correction d'effet de volume partiel 97
5.1.2 Application en imagerie TEP de la plaque 98
5.2 Performances des méthodes actuelles de quantification . . 99
5.2.1 Introduction 99
5.2.2 Matériel et méthode 100
5.2.3 Résultats 101
5.2.4 Discussion 104
5.3 Evaluation de modèles de FDP 105
5.3.1 Introduction 105
5.3.2 Matériel et méthode 107
5.3.3 Résultats 109
5.3.4 Discussion 112
5.4 Correction de volume partiel et quantification 112
5.4.1 Introduction 112
5.4.2 Matériel et méthode 114
5.4.3 Résultats 116
5.4.4 Discussion 123
Synthèse et conclusion 125

Conclusion générale **127**

Bibliographie **129**

Publications **147**

Acronymes

[18F]-FDG Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18. iii, 1, 16–18, 20, 45, 47, 49, 50, 58, 59, 65, 73, 90, 94–96, 101, 119, 120, 123

CR Coefficient de Recouvrement d'activité. 93, 95, 110, 119, 120

CRC Coefficient de Recouvrement de Contraste. 102, 104, 106

Echo-IV Echographie Intra Vasculaire. 11–13, 15, 124

EM maximisation de l'espérance, Expectation Maximization en anglais. 40, 41, 45

EVP Effet de Volume Partiel. iii, 1, 50, 52, 57, 58, 91, 93, 94, 96, 100, 101, 108, 110–112, 114–121, 123, 124

FBP rétroprojection filtrée, Filtered BackProjection en anglais. 38, 50, 95

FDP Fonction de Dispersion du Point. 33, 44, 49, 54, 73, 76, 78, 88, 91, 93, 94, 102, 103, 105, 106, 108, 120, 121

HDL lipoprotéines de haute densité, High Density Lipoprotein en anglais. 9, 16

IF Imagerie de Fluorescence. 11, 12, 15, 20

IF-IV Imagerie de Fluorescence Intra Vasculaire. 16

IRM Imagerie par Résonance Magnétique. 9, 11, 12, 14–16, 18, 20, 23, 37, 56, 57, 68, 94, 95, 119, 124

LDL lipoprotéines de basse densité, Low Density Lipoprotein en anglais. 9

LDR Ligne De Réponse. 34, 36, 37, 42, 43, 45, 86, 101

LMH Largeur à Mi-Hauteur. 26, 33, 49, 50, 54, 78, 95, 97, 98, 100, 102, 103, 105, 110

MC Monte-Carlo. 43, 50, 68, 69, 76, 78, 86, 87, 95, 97, 102, 104, 123

MMP métalloprotéinases matricielles, Matrix MetalloProteinase en anglais. 10, 16

OSEM maximisation de l'espérance par sous-ensembles ordonnés, Ordered Subset Expectation Maximization en anglais. 40, 41, 50, 51, 53, 54, 73, 78, 87, 95, 96, 101, 102, 108, 121

RAMLA Row Action Maximum Likelihood Algorithm en anglais. 41, 53

SMC cellules musculaires lisses, Smooth Muscle Cells en anglais. 7, 10, 16

SUV valeur de fixation normalisée, Standardized Uptake Value en anglais. 54, 55, 58, 73, 74, 89, 90

TBR rapport d'activité entre la lésion et le sang, Target to Blood Ratio en anglais. 50, 54, 55, 58, 90, 109, 120

TCO Tomographie en Cohérence Optique. 11–13, 16, 124

TDM Tomodensitométrie. 11–16, 23, 37, 68, 76, 85, 94, 119, 124

TDR Tube De Réponse. 24, 31–34, 43

TE Tomographie par Emission. 1, 9, 11, 12, 15–18, 20, 23, 24, 28, 39, 40, 49, 67, 76, 77, 85, 93, 123

TEMP Tomographie par Emission Mono-Photonique. 11, 16, 17, 23, 24

TEP Tomographie par Emission de Positons. iii, 1, 11, 16–18, 20, 21, 23–26, 29, 37, 45, 47, 49, 56, 58, 59, 65, 71, 73–75, 77, 89–91, 93–95, 97, 101, 108, 119, 120, 123

TPM Tubes Photo-Multiplicateurs. 30, 87

VCAM-1 molécules 1 d'adhérence des cellules vasculaires, Vascular Cell Adherence Molecule 1 en anglais. 9, 16

VOI VOlume d'Intérêt. iii, 52, 56, 58, 78, 93, 97, 99, 100, 104, 110, 120, 123

Liste des figures

1.1 Dix principales causes de décès dans le monde en 2000 et 2012. . 5
1.2 Arbre artériel et structure d'une artère. 6
1.3 Remodelage vasculaire et sténose de la paroi artérielle. 7
1.4 Coupes histologiques colorées d'une aorte athéroscléreuse. 8
1.5 Phases simplifiées de l'athérosclérose. 11
1.6 Imagerie morphologique invasive de l'athérosclérose. 13
1.7 Imagerie morphologique non-invasive de l'athérosclérose. 14
1.8 Imagerie intravasculaire d'une lésion athéromateuse. 16
1.9 Images TEP au FDG de patients présentant une hyperfixation de l'artère carotide. 18

2.1 Images reconstruites d'un système hybride TEP-TDM. 25
2.2 Principe de la TEP. 26
2.3 Désintégration et annihilation d'un positon avec un électron. . . 28
2.4 Effets physiques dominants à 511 keV. 30
2.5 Coefficients d'atténuation massiques partiels μ/ρ dans l'eau en fonction de l'énergie incidente. 31
2.6 Bloc de cristaux et tubes photo-multiplicateurs. 33
2.7 Types de coïncidences détectées par un tomographe. 34
2.8 Architecture d'un système TEP. 34
2.9 Echantillonnage de l'espace par les tubes de réponse. 35
2.10 Paramétrage 3D d'une ligne de réponse. 37
2.11 Paramétrage 2D d'une ligne de réponse. 38
2.12 Sinogramme. 38

3.1 Effet de volume partiel. 52
3.2 Nombre d'articles publiés par année sur l'imagerie clinique TEP au FDG de l'athérosclérose. 54
3.3 Fréquence des lits artériels étudiés dans la littérature dédiée. . . 55
3.4 Histogramme des indices κ rapportés dans la littérature dédiée. . 56
3.5 Algorithmes et tailles de voxel employés pour la reconstruction des données dans la littérature dédiée. 57
3.6 Histogramme du nombre d'itérations effectives des procédures de reconstruction itératives relevées dans la littérature dédiée. . . 57
3.7 Indices quantitatifs utilisés dans la littérature dédiée. 59

4.1 Fantômes numériques anthropomorphiques. 71
4.2 Régions voisines des artères carotides dans le fantôme XCAT. . . 73
4.3 Opérations utilisées pour définir la paroi artérielle. 74
4.4 Composition et segmentation d'une paroi artérielle athéroscléreuse. 75

4.5 Distribution de l'inflammation dans la paroi d'une artère athéroscléreuse. . . . 75
4.6 Epaisseur de l'intima-media E_{IM} en fonction du diamètre artériel D_a. . . . 76
4.7 Paroi artérielle et lésion athéromateuse introduites dans le fantôme anthropomorphique XCAT. . . . 77
4.8 Erreurs introduites par l'échantillonnage sur la reconstruction de sources ponctuelles. . . . 82
4.9 Images reconstruites des fantômes avec inserts analytiques et voxelisés. . . . 83
4.10 Profils d'activités sur les images reconstruites des fantômes avec inserts sphériques analytiques et voxelisés. . . . 84
4.11 Activités dans les inserts sphériques reconstruits en fonction de l'échantillonnage de la distribution réelle d'activité. . . . 84
4.12 Profils d'activités sur les images reconstruites des fantômes avec inserts cylindriques analytiques et voxelisés. . . . 85
4.13 Activités dans les inserts cylindriques reconstruits en fonction de l'échantillonnage de la distribution réelle d'activité. . . . 85
4.14 Effet du nombre d'itérations sur les activités mesurées dans les inserts sphériques reconstruits. . . . 86
4.15 Effet du nombre d'itérations sur les activités mesurées dans les inserts cylindriques reconstruits. . . . 86
4.16 Images reconstruites du fantôme XCAT échantillonné avec des voxels de 1, 2 et 4 mm de côté. . . . 86
4.17 Profils dans la moëlle osseuse du fantôme XCAT échantillonné avec des voxels de 1, 2 et 4 mm de côté. . . . 87
4.18 Tomographe GEMINI. . . . 89
4.19 Images reconstruites d'une acquisition simulée et d'une acquisition réelle. . . . 91
4.20 Coupe sagittale traversant la lésion d'une image reconstruite à partir d'une acquisition simulée. . . . 91
4.21 Activités maximales SUV_{max} dans la région réelle en fonction des paramètres géométriques et métaboliques de la lésion simulée. 92

5.1 Modèles numériques des deux lésions simulées pour l'évaluation des paramètres d'imagerie. . . . 100
5.2 Coupes sagittales des images reconstruites des deux lésions pour les 4 protocoles d'imagerie étudiés. . . . 102
5.3 Moyenne et variabilité de la mesure SUV dans les images reconstruites des deux lésions en fonction du bruit dans l'image. . 103
5.4 Noyau $\mathbf{B}'$ inclus dans la reconstruction OSEM-varPR . . . 108
5.5 Profils dans les images de lignes sources reconstruites avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM. . . . 109
5.6 Coupe transaxiale centrale du fantôme avec inserts sphériques reconstruite avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM. . . . 109
5.7 Profils dans le fantôme avec inserts sphériques sur les images reconstruites avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM. . . . 110
5.8 Coefficients de Recouvrement de Contraste mesurés sur le fantôme avec inserts sphériques reconstruits avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM. . . . 111

5.9 Coupes sagittales des images des deux lésions reconstruites avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM. 112
5.10 Moyenne et variabilité de la mesure SUV dans les images des deux lésions reconstruites avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM en fonction du bruit dans l'image. 113
5.11 SUV mesuré en fonction des paramètres géométriques et métaboliques de la lésion. 117
5.12 SUV mesuré en fonction de la charge athéroscléreuse inflammatoire totale dans la lésion. 118
5.13 SUV mesuré en fonction du volume de la lésion. 119
5.14 SUV mesuré en fonction du SUV réel de la lésion. 120
5.15 Variation du SUV mesuré en fonction des variations des paramètres géométriques de la plaque. 121
5.16 Variation du SUV mesuré en fonction des variations des paramètres métaboliques de la plaque. 122

Liste des tableaux

1.1 Propriétés des modalités d'imagerie de l'athérosclérose. 12
1.2 Radiotraceurs pour l'imagerie par émission de l'athérosclérose. . 20

2.1 Propriétés des traceurs utilisés en TEP. 28
2.2 Atténuation à 511 keV en fonction des propriétés du mileu. . . . 31

3.1 Paramètres systématiquement relevés dans les articles de l'étude 53
3.2 Indication et lit artériel étudiés dans la littérature dédiée. 62
3.3 Paramètres d'acquisition relevés dans la littérature dédiée. 63
3.4 Paramètres de reconstruction relevés dans la littérature dédiée. . 64
3.5 Mesures quantitatives relevées dans la littérature dédiée (1/2). . 65
3.6 Mesures quantitatives relevées dans la littérature dédiée (2/2). . 66

4.1 Types de données utilisés pour les développements méthodologiques en imagerie TEP. 70
4.2 Compositions élémentaires affectées au fantôme. 76
4.3 Activités affectées au fantôme. 77

5.1 Coefficients de Recouvrement associés aux indices SUV mesurés. 117
5.2 Coefficients de corrélation de Spearman entre le SUV mesuré et le paramètre métabolique. 122

Introduction

L'essor de l'imagerie moléculaire a ouvert de nouvelles perspectives pour la recherche médicale, le diagnostic et le suivi thérapeutique en permettant la détection de processus physiopathologiques se produisant à l'échelle des molécules, bien avant que des répercussions sur l'anatomie des patients ne soient visibles. En particulier, le développement de sondes et de techniques de détection associées suscite un intérêt croissant pour la prise en charge de l'athérosclérose, maladie cardio-vasculaire très répandue mais encore mal détectée. Les modalités de Tomographie par Emission (TE), reposant sur la détection de composés radioactifs injectés au patient, font partie des modalités pionnières de l'imagerie moléculaire et de nombreuses sondes ciblant des agents pathogènes de l'athérosclérose ont été développées et sont à présent étudiées chez l'homme. Ces modalités ont l'avantage d'une sensibilité remarquable mais les tomographes souffrent d'une résolution spatiale relativement médiocre (plusieurs millimètres) malgré des avancées continuelles tant instrumentales que logicielles pour l'améliorer. En regard des dimensions extrêmement faibles des lésions athéromateuses (de l'ordre du millimètre) et de la nature stochastique du signal, les mesures sont biaisées par l'EVP et bruitées, présentant des défis pour une quantification fiable et précise. Dans le travail de thèse que nous avons mené, et que nous décrivons dans ce manuscrit, nous avons étudié la fiabilité et les potentialités de la TE pour la quantification de la plaque d'athérome. En particulier, les objectifs de notre travail ont été :

- d'évaluer la fiabilité des mesures actuellement pratiquées en TE de la plaque d'athérome,
- de proposer des améliorations à ces mesures,
- de fournir des recommandations pratiques pour des mesures quantitatives optimales applicables en conditions cliniques.

Les enjeux d'une détection précoce de l'athérosclérose et les potentialités de la TE pour cette application seront d'abord exposés (chapitre 1). En particulier, nous verrons que l'inflammation accompagnant la pathologie est détectable en TEP au [18F]-FDG. Nous identifierons les propriétés des images TEP pouvant affecter les mesures quantitatives (chapitre 2). Nous décrirons ensuite, à partir d'une analyse de la littérature clinique, les techniques actuelles d'imagerie suivies pour la quantification de lésions athéroscléreuses inflammatoires (chapitre 3). Nous proposerons alors un modèle numérique de la pathologie et une méthode de simulation d'examens TEP au [18F]-FDG afin de générer un ensemble d'acquisitions réalistes (chapitre 4). Grâce à ces acquisitions, nous caractériserons les performances des techniques d'imagerie actuelles pour quantifier l'hyperfixation dans les lésions. Nous poursuivrons par l'évaluation de méthodes logicielles de recouvrement de la résolution spatiale. Enfin, nous comparerons plusieurs méthodes d'analyse d'image, incluant une correction d'EVP, selon leur capacité à détecter et quantifier l'hyperfication dans la lé-

sion, ainsi que tout changement d'activité métabolique (chapitre 5).

Afin de faciliter la lecture, les travaux originaux mentionnés dans ce manuscrit seront structurés de manière identique et comprendront quatre parties : paragraphe introductif, matériel et méthode, résultats, discussion. Les termes techniques sont, dans la mesure du possible, donnés en français ainsi que leurs acronymes. Lorsque le terme français est peu utilisé dans la littérature française, nous emploierons les acronymes anglais. Une liste des acronymes utilisés dans ce manuscrit est disponible en début d'ouvrage (page xv).

L'ensemble de ce travail a fait l'objet de travaux écrits et oraux dont la liste est disponible à la fin de cet ouvrage (page 141).

L'athérosclérose et son imagerie

1

Sommaire

1.1 L'athérosclérose : généralités 5
1.1.1 Enjeux sanitaires 5
1.1.2 Une pathologie multiforme 6
1.1.3 Thérapie et prévention 8
1.2 Imagerie in vivo de l'athérosclérose 9
1.2.1 Pathogénèse de l'athérosclérose 9
1.2.2 Modalités pour l'imagerie de l'athérosclérose 10
1.2.3 Imagerie de la plaque : de la morphologie à la fonction 12
1.2.4 Imagerie moléculaire de la plaque vulnérable 15
1.3 L'athérosclérose en imagerie par émission 17
1.3.1 Radiotraceurs 17
1.3.2 Traceurs du métabolisme lipidique 17
1.3.3 Traceurs de l'inflammation 18
1.3.4 Autres processus biologiques 18
Synthèse et conclusion 19

L'athérosclérose cause chaque année des millons de morts dans le monde et constitue la première cause de mortalité dans les pays occidentaux. Asymptomatique pendant des années, son diagnostic intervient souvent très tard dans le développement de la maladie et de nouvelles stratégies de dépistage précoce et de suivi thérapeutique sont nécessaires. Dans ce chapitre, nous exposons ces besoins non couverts par les approches actuellement employées (paragraphe 1.1). Nous indiquons les potentialités de l'imagerie in vivo, et en particulier l'imagerie moléculaire, pour apporter des réponses à ces besoins (paragraphe 1.2). Nous montrons enfin que la tomographie par émission présente des caractéristiques la positionnant comme une technique de choix pour la prise en charge de la maladie (paragraphe 1.3).

1.1 L'athérosclérose : généralités

1.1.1 Enjeux sanitaires

L'athérosclérose est une pathologie artérielle responsable de la majorité des événements cardio-vasculaires (Go *et al.* 2013) : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, ... Les maladies cardio-vasculaires constituent la première cause de mortalité dans le monde : d'après l'Organisation Mondiale de la Santé [1], en 2012, les ischémies cérébrales et cardiaques étaient responsables de 14.1 millions de morts (91 à 253 morts pour 100 000 habitants selon la richesse du pays), correspondant à plus de 25% de la mortalité mondiale (figure 1.1). Si l'incidence (le nombre de nouveaux cas observés rapporté à la taille de la population et la durée d'observation) des maladies d'origine cardio-vasculaire tend à diminuer dans les pays riches à mesure que la prise en charge des patients s'améliore et que les facteurs de risque sont contrôlés, sa prévalence (le nombre de cas observés rapporté à la taille de la population) reste très élevée et continue d'augmenter (Davies *et al.* 2007). Ceci est dû à une réduction de la mortalité globale et à une prévalence du tabac, de l'obésité et du manque d'activité physique encore très forte (Go *et al.* 2013, Kuulasmaa *et al.* 2000). D'autre part, l'incidence et la prévalence de cette pathologie dans les pays à bas revenus rejoignent celles des pays industrialisés (Fuster et Kelly 2010). Ces faits montrent la nécessité à redéfinir les stratégies de prise en charge actuelles, en terme de diagnostic et de suivi, de cette maladie.

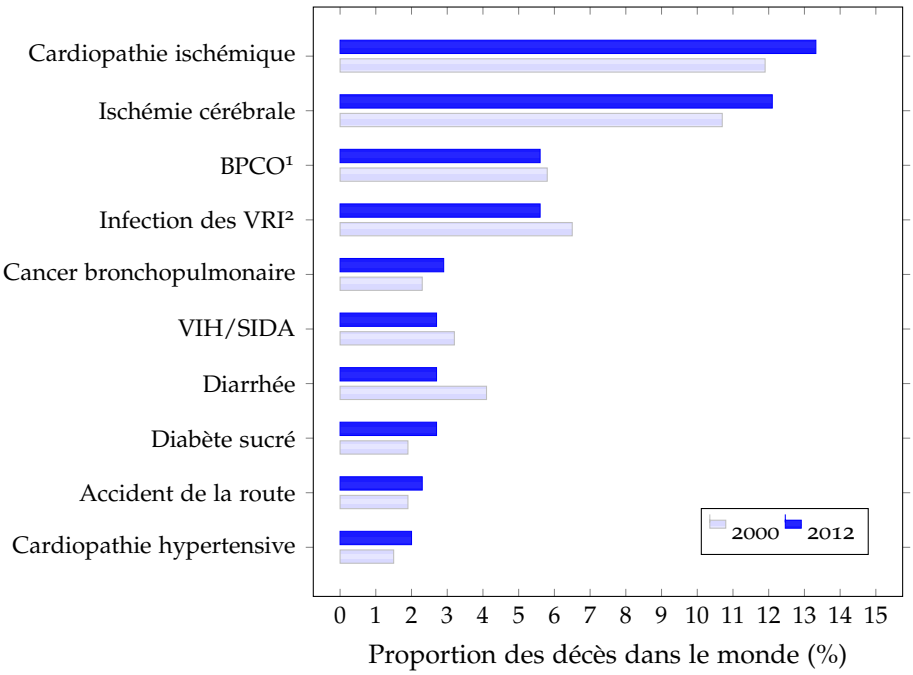


FIGURE 1.1 – *Dix principales causes de décès dans le monde en 2000 et 2012 (source : OMS).* [1] *Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ;* [2] *Voies Respiratoires Inférieures*

1. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/, accès janvier 2015

1.1.2 Une pathologie multiforme

Les vaisseaux de l'arbre artériel (figure 1.2) transportent un sang riche en oxygène aux organes et tissus. Ils sont composés de la lumière artérielle, où le sang circule, et de la paroi vasculaire. Cette dernière est formée d'une couche de cellules endothéliales et de trois tuniques concentriques appelées, de la plus interne à la plus externe, l'intima, la media et l'adventice (figure 1.2). Les tuniques sont séparées par deux membranes : la membrane élastique interne, entre l'intima et la media, et la membrane élastique externe, entre la media et l'adventice.

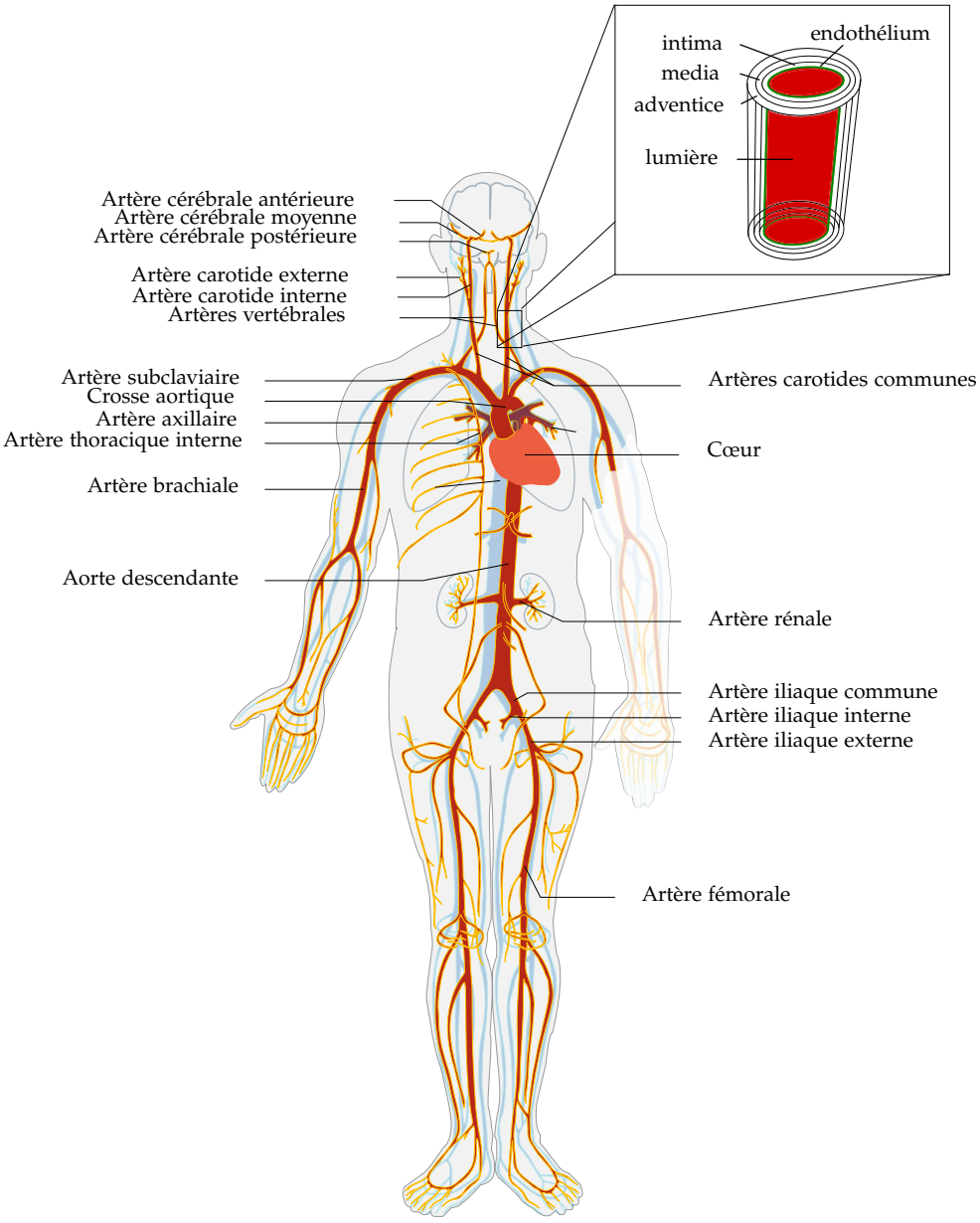


FIGURE 1.2 – *Arbre artériel et structure d'une artère.*

Sous l'action de divers mécanismes que nous détaillerons au paragraphe 1.2.1, une rigidification, ou sclérose, de la paroi artérielle associée à une formation de plaques d'athérome (du grec athêra : bouillie), constituées de dépôts essentiellement lipidiques et fibreux, peut se produire. Les conséquences de l'athéroclérose sont souvent dramatiques. Dans un premier temps, la lumière vasculaire peut rester dégagée grâce à une augmentation du calibre du vaisseau, appelée remodelage positif (figure 1.3a). Puis, l'augmentation du volume de la plaque finit par obstruer significativement la lumière artérielle (figure 1.3b). Ce phénomène de sténose conduit à un déficit d'apport sanguin à l'organe, ou ischémie. D'autre part, une partie de la plaque peut se rompre et provoquer une hémorragie. La coagulation du sang autour de la plaque rompue forme un thrombus et conduit à l'obturation partielle ou totale du vaisseau, sur le site de la rupture ou après migration de l'embole sur un autre site provoquant une thrombose. L'athérosclérose peut aussi être la cause de la formation d'anévrismes, dilatations extrêmes et localisées de l'artère formant une poche, dont la rupture provoque une hémorragie puis une thrombose. La privation d'oxygène et de nutriments conduit alors à une dysfonction de l'organe et, dans les cas les plus sévères, à la mort massive de cellules : c'est l'infarctus.



(a) *remodelage vasculaire* (b) *sténose*

FIGURE 1.3 – *Remodelage vasculaire et sténose de la paroi artérielle.*

Si la terminologie associée à l'athérosclérose a beaucoup évolué à mesure que la compréhension des mécanismes en jeu s'est affinée, les recommandations actuelles indiquent de dénommer lésion coupable une plaque d'athérome ayant conduit à un événement cardio-vasculaire et d'appeler vulnérable une plaque dont le risque de rupture est élevé (Hiatt *et al.* 2008, Schaar *et al.* 2004).

La figure 1.4 présente des coupes histologiques teintées d'une lésion athéromateuse aortique induite sur une souris ApoE-/-, génétiquement modifiée pour développer une hypercholestérolémie importante lorsqu'elle subit un régime riche en graisses. La coloration à l'Oil Red O indique une forte accumulation de lipides (en marron) à la surface interne de la paroi. La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) indique que la lésion est dépourvue de noyaux cellulaires (en rose sur l'image H&E). La coloration anti MAC-3, antigène présent à la surface des macrophages, montre une réponse inflammatoire au niveau de la lésion. La coloration anti α-SMA, protéine présente à la surface des cellules musculaires lisses, Smooth Muscle Cells en anglais (SMC), indique la présence d'une accumulation très fine de SMC. On retrouve généralement ces trois composantes dans une lésion athéromateuse : un large coeur lipidique acellulaire, une fine chape fibreuse et une inflammation intense. Dans les cas

les plus avancés, on peut observer d'autres éléments : une sténose importante, la présence de calcifications, une érosion de la chappe fibreuse et une hémorragie intraplaque. Ces caractéristiques augmentent la vulnérabilité de la plaque mais la plupart des lésions coupables se sont rompues avant d'atteindre ce stade (Naghavi et Falk 2010).

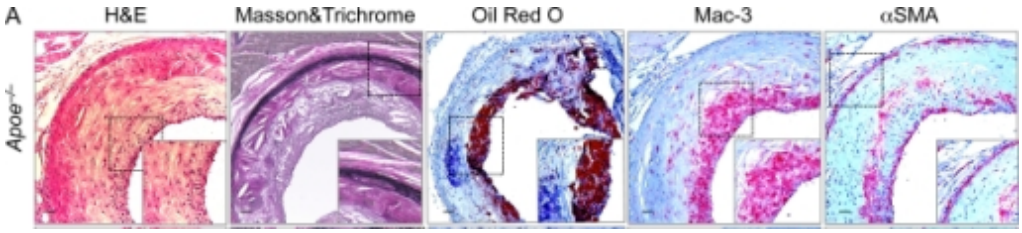


FIGURE 1.4 – *Coupes histologiques colorées d'une aorte athéroscléreuse de souris ApoE-/- (source : Nigro* et al. *(2011)).*

L'athérosclérose est multifactorielle et systémique. Elle se développe sans aucun symptôme sur des décennies (des signes précurseurs ont été observés chez des enfants (Simionescu et Sima 2012)). Il en résulte une grande variabilité des manifestations macroscopiques de la maladie et de ses conséquences. La pathologie peut toucher l'ensemble de l'arbre artériel, avec des risques accrus pour les sites où le flux sanguin induit des forces de cisaillement importantes sur la paroi : les bifurcations, courbures et embranchements (Arroyo et Lee 1999). Elle est multifocale et il existe une corrélation entre les atteintes des différents sites artériels. Ainsi, il a été démontré que les atteintes de l'aorte ou de l'artère carotide étaient prédictives du risque d'accident coronarien (Pasternak *et al.* 2004, Varga *et al.* 2004). Les symptômes sont variés et dépendent de l'organe touché. Une atteinte des artères coronaires est la cause des angines de poitrine, insuffisances cardiaques et infarctus du myocarde. Une atteinte des artères carotides peut provoquer des ischémies cérébrales transitoires et infarctus cérébraux. Les artères périphériques inférieures (aorte, artère iliaque, artère fémorale) sont aussi touchées et peuvent causer des invalidités telles qu'une claudication. Enfin, les anévrismes aortiques présentent un risque important de dissection de l'artère (Faxon *et al.* 2004).

Le risque d'accident vasculaire fait par ailleurs intervenir d'autres facteurs, indépendants de l'atteinte athéromateuse, comme la coagulabilité sanguine ou la fragilité de l'organe considéré (par exemple, la propension du muscle cardiaque aux arythmies). On parle alors de patient vulnérable (Naghavi *et al.* 2003).

1.1.3 Thérapie et prévention

Des actes médicaux interventionnels sont possibles pour traiter l'athérosclérose : pontage coronarien, endartériectomie, pose de stent, angioplastie, ... Cependant, ces techniques présentent des risques importants pour le patient, un savoir-faire et des outils complexes et coûteux. La prise en charge des patients priviliégiée consiste donc en la mise en oeuvre de stratégies de réduction des facteurs de risque modifiables, par une amélioration des habitudes alimentaires ou par traitement médicamenteux (statines, traitement antihypertenseur), afin de diminuer le risque de premier événement et de récidive

(Alberts *et al.* 2008, Naghavi 2010).

L'estimation des facteurs de risque est actuellement basée sur l'évaluation de paramètres aisément quantifiables et dont la corrélation au risque d'événement est établie. Parmi les facteurs modifiables, on trouve le tabagisme, une pression artérielle élevée, un taux de lipoprotéines de basse densité, Low Density Lipoprotein en anglais (LDL) élevé [2], un taux de lipoprotéines de haute densité, High Density Lipoprotein en anglais (HDL) faible, et le diabète. Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge, le sexe masculin (Roeters *et al.* 2002), et les antécédents familiaux. Initiées par l'étude de Framingham (Dawber *et al.* 1957), des études sur de larges populations ont été conduites dans de nombreuses régions du monde afin d'identifier ces facteurs de risque et des indices ont été dérivés de ces études pour quantifier le risque global pour un individu. Parmi ces indices, figurent le score de Framingham et l'indice Systematic COronary Risk Evaluation utilisés respectivement aux Etats-Unis et en Europe (Perk *et al.* 2012). Ces facteurs de risque traditionnels sont efficaces pour prédire le risque d'événement cardio-vasculaire à long terme ou sur une large population comme l'ont démontré les études REACH (Bhatt *et al.* 2006) et METEOR (Peters *et al.* 2011). En revanche, ils deviennent insuffisants pour dépister les malades précocement ou à l'échelle individuelle (Karim *et al.* 2008). Or, il est indispensable de traiter et dépister au plus tôt la pathologie afin de réduire significativement les risques de complication encourus par le sujet.

Le groupe de travail américain Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) appelle ainsi à procéder à un dépistage systématique et précoce (à partir de 35 ans) (Naghavi 2010). L'Académie nationale de médecine française appelle quant à elle à dépister les anomalies du métabolisme lipidique dès 18 ans (De Gennes *et al.* 2005). Le groupe SHAPE poursuit ses recommandations en incitant à mettre en oeuvre un plan de diagnostic, suivi et traitement pyramidal, à l'aide de méthodes de détection de coût, précision et invasivité croissants. Les modalités d'imagerie in vivo non ou faiblement invasives qui incluent la Tomographie par Emission (TE), l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou encore l'échographie pourraient ainsi permettre un diagnostic plus précis et un suivi thérapeutique adapté chez les sujets ayant des facteurs de risque et des biomarqueurs sanguins élevés (Sadeghi *et al.* 2010).

1.2 Imagerie in vivo de l'athérosclérose

1.2.1 Pathogénèse de l'athérosclérose

Initiation

Les stades précoces de l'athérosclérose sont caractérisés par une dysfonction de l'endothélium, couche monocellulaire en contact avec le sang, sous l'action de mécanismes irritants (dyslipidémie, hypertension, facteurs inflammatoires, oxydation [3]). Cette anomalie conduit à l'entrée de LDL dans la paroi. D'autre part, l'expression de molécules d'adhérence sur la surface endothéliale,

2. Les taux de LDL et HDL correspondent aux termes vulgarisés de "mauvais" et "bon" cholestérol

3. L'oxydation des LDL serait un mécanisme favorisant l'entrée de ces derniers dans la paroi, mais son rôle est encore sujet à controverse (Libby *et al.* 2011).

dont font partie les molécules 1 d'adhérence des cellules vasculaires, Vascular Cell Adherence Molecule 1 en anglais (VCAM-1) et les sélectines, provoque la migration de leukocytes (monocytes, lymphoytes T) provenant du sang vers la tunique intimale de la paroi. Les monocytes sont activés et se transforment en macrophages, lesquels capturent les LDL. Les macrophages gorgés de lipides sont appelés cellules spumeuses (figure 1.5a).

Plaques vulnérables

L'accumulation localisée et massive de cellules spumeuses forme un coeur lipidique. Toujours sous l'action des cellules inflammatoires, des SMC provenant de l'adventice sont recrutées vers l'intima lésée. Les SMC prolifèrent et produisent du collagène et de l'élastine formant une chape fibreuse au dessus du coeur lipidique (figure 1.5b). Les SMC et les cellules spumeuses entrent progressivement en apoptose, relarguant les lipides dans la matrice extracellulaire. On parle alors de coeur nécrotique.

Conjointement, les cellules inflammatoires et SMC produisent des protéases, notamment les cathépsines et métalloprotéinases matricielles, Matrix MetalloProteinase en anglais (MMP), lesquelles dégradent la matrice extracellulaire. L'apoptose et la dégradation de la matrice extracellulaire sont responsables des remodellages vasculaires et fragilisent la plaque.

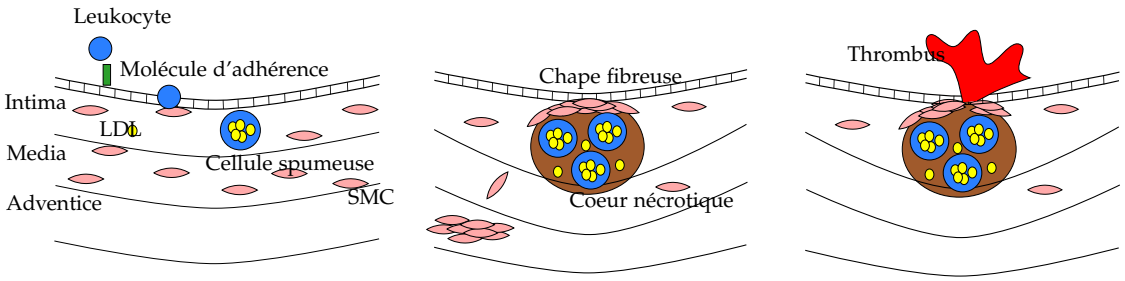
Lorsque la pathologie est à un stade avancé, d'autres processus biologiques interviennent et favorisent la déstabilisation de la plaque. On observe parfois une néo-angiogénèse (formation de nouveaux vaisseaux), qui augmente l'inflammation et le risque d'hémorragie. Les plaquettes de ces vaisseaux expriment alors des intégrines $\alpha_V\beta_3$. L'hypoxie favoriserait ce processus (Tarkin *et al.* 2014). Enfin, on observe parfois la formation de calcifications à partir de cellules mortes.

Thrombus

La plaque ainsi déstabilisée peut se rompre. Le contenu sous-endothélial (lipides, collagènes) est alors au contact du sang et il s'ensuit une activation des plaquettes sanguines. Ces dernières s'agrègent et produisent des thrombines, fibrinogènes et fibrines. Il peut également se produire une hémorragie sur le site de la rupture, favorisée par la néoangiogénèse. La plaque rompue et les produits de coagulation forment alors un thrombus (figure 1.5c). Ce dernier peut être lysé et rester asymptomatique ou provoquer l'occlusion partielle ou totale de la lumière artérielle sur le site de la rupture. Le thrombus peut aussi se détacher du reste de la lésion et migrer sur un autre site artériel, provoquant une occlusion sur cet autre site. Le trombus est alors appelé un embole.

1.2.2 Modalités pour l'imagerie de l'athérosclérose

On dispose de nombreux outils d'imagerie permettant de détecter les différentes composantes d'une plaque vulnérable. L'analyse histologique des tissus artériels est la plus précise mais nécessite le prélévement d'échantillons. Or, seule l'analyse de tissus après chirurgie, comme les endartériectomies où l'intima et une partie de la media lésées sont excisées, est envisageable rendant ce type d'analyse inapplicable à l'homme dans une perspective de dépistage et de suivi. A contrario, l'imagerie in vivo peut être utilisée pour détecter et suivre



(a) *initiation* (b) *plaque vulnérable* (c) *thrombose*

FIGURE 1.5 – *Phases simplifiées de l'athérosclérose.*

les anomalies vasculaires plus précocement de manière directe, en mesurant les changements au niveau du vaisseau, par des techniques d'angiographie, ou indirecte en mesurant ses conséquences sur la perfusion de l'organe. Dans la suite de ce paragraphe, lorsque le terme angiographie est employé sans préciser la modalité, il désigne l'imagerie des vaisseaux par radiographie planaire accompagnée de l'injection d'un produit de contraste. Nous suivons ainsi la terminologie rencontrée dans la littérature.

Les principales modalités et classes de modalités in vivo utilisées en médecine préclinique et en médecine clinique pour l'imagerie de l'athérosclérose sont :

- l'IRM,
- l'échographie, l'Echographie Intra Vasculaire (Echo-IV),
- l'angiographie, la Tomodensitométrie (TDM),
- la TE (Tomographie par Emission Mono-Photonique (TEMP) et Tomographie par Emission de Positons (TEP)),
- la thermographie, l'Imagerie de Fluorescence (IF), la Tomographie en Cohérence Optique (TCO), l'angioscopie.

Elles s'appuient sur les propriétés de résonance magnétique, acoustiques, de transmission et d'émission d'un rayonnement électromagnétique propres aux tissus biologiques. Elles produisent une image de la structure ou de la physiologie du patient. On parle alors de modalités d'imagerie structurelle (ou morphologique ou anatomique) et de modalités d'imagerie fonctionnelle. Parmi les modalités fonctionnelles, les modalités d'imagerie moléculaire ont la particularité de détecter des processus métaboliques se produisant à l'échelle des molécules. Elles reposent sur l'utilisation de sondes composées d'un transporteur (par exemple une cellule, un peptide, un anticorps, ...), d'un ligand, souvent confondu avec le transporteur et qui présente une affinité forte pour la cellule ou la molécule cible, et d'un marqueur propre à la modalité considérée (typiquement des agents para ou supramagnétiques pour l'IRM, des microbulles pour l'échographie, des composés iodés pour la TDM ou des isotopes radioactifs pour la TE). Une même modalité peut permettre l'imagerie structurelle et fonctionnelle selon l'usage de produits de contraste ou de sondes d'imagerie moléculaire, disponibles en IRM, échographie, Echo-IV, TDM.

Les propriétés en termes de résolution spatiale, de pénétration dans les tissus, d'invasivité et de sensibilité pour les modalités d'imagerie clinique sont variées et résumées dans le tableau 1.1. Le degré d'invasivité varie de la non invasivité totale (IRM, échographie) à l'insertion de cathéters dans l'artère (Echo-IV, angiographie, thermographie, TCO, angioscopie). Les modalités utilisées avec un agent de contraste et la TE requièrent l'administration du composé, po-

tentiellement toxique, au patient. L'angiographie, la TDM et la TE reposent sur l'utilisation de rayonnements ionisants. La résolution spatiale offerte par ces modalités va de l'ordre de la dizaine de microns (TCO) à plusieurs millimètres (IF, TE). Les modalités basées sur les rayons X ou γ (angiographie, TDM, TE) et sur la résonance magnétique permettent de visualiser le patient dans sa totalité. Au contraire, les modalités basées sur les ondes ultrasonores (échographie, Echo-IV) et sur un rayonnement optique à des longueurs d'ondes proches du visible (thermographie, IF) sont peu pénétrantes et ne permettent d'explorer que les vaisseaux en surface (artères carotides) ou par l'intermédiaire de sondes intravasculaires. La sensibilité des modalités d'imagerie moléculaire va de la picomole par litre (TE) à la micromole par litre (IF).

Modalité	Cathéther	Résolution (mm)	Pénétration (mm)	Sensibilité* (mol/L)
Angiographie	oui	0.3	non limitée	-
Angioscopie	oui	ND	très faible	-
Echo-IV	oui	$0.25 - 0.5$	faible	-
TCO	oui	$0.01 - 0.1$	$1 - 2$	-
Thermographie	oui	0.5	ND	-
Echographie	non	> 0.4	très faible	-
TDM	non	$0.4 - 0.6$	non limitée	-
IF	oui	$2 - 5$	< 10	$\sim 10^{-11} - 10^{-9}$
IRM	non	$0.15 - 0.2$	non limitée	$10^{-5} - 10^{-3}$
TE	non	$4 - 10$	non limitée	$10^{-12} - 10^{-10}$

Tableau 1.1 – *Propriétés des modalités d'imagerie clinique de l'athérosclérose (adapté de te Boekhorst* et al. *(2010)). * : imagerie moléculaire*

1.2.3 Imagerie de la plaque : de la morphologie à la fonction

Les modalités actuellement utilisées en routine clinique évaluent les modifications de morphologie du vaisseau (sténose, remodelage vasculaire, épaisseur de la paroi) et de composition de la plaque (coeur lipidique, chape fibreuse, calcifications, thrombus). Ces modalités incluent l'angiographie, les modalités intravasculaires telles que l'angioscopie, l'Echo-IV et la TCO, l'IRM, l'échographie et la TDM.

Angiographie

La lumière artérielle peut être observée par un examen d'angiographie (figure 1.6a après injection par cathéter d'un produit de contraste, généralement iodé). Cette modalité présente une très bonne résolution spatiale et peut détecter les sténoses artérielles. La technique exclut de facto les possibilités de visualiser les lésions non sténosantes. De plus, elle requiert l'usage de produits de contraste néphrotoxiques et de rayonnements ionisants, et est très invasive. L'angiographie est la méthode de référence pour l'imagerie des artères coronaires, peu accessibles par l'imagerie non invasive (Matter *et al.* 2009).

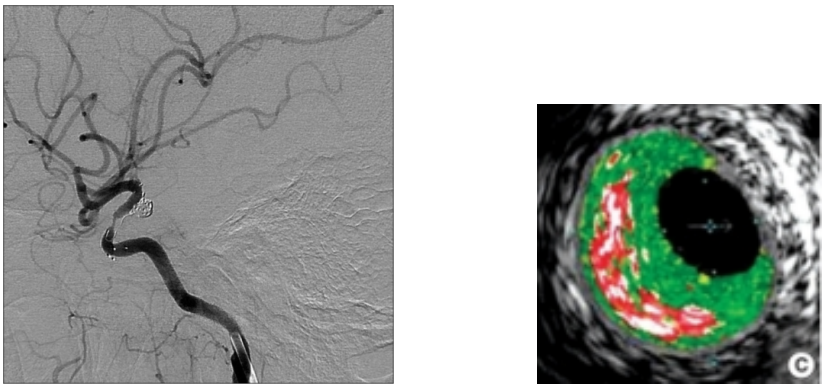
Modalités intravasculaires

Les modalités intravasculaires, dont un état de l'art en imagerie de la plaque a été publié par Honda et Fitzgerald (2008), peuvent détecter les lésions

non sténosantes. L'angioscopie par fibre optique peut distinguer les lésions selon leur couleur. L'observation n'est possible qu'en surface et l'identification des plaques vulnérables n'a pas été prouvée. Associé à un coût élevé, l'angioscopie est confinée à la recherche préclinique (Davies *et al.* 2004).

L'Echo-IV et la TCO sont capables de détecter la membrane élastique externe, autorisant une mesure de l'épaisseur de l'intima-media, corrélée au risque d'accidents cardio-vasculaires (Pasternak *et al.* 2004). Avec ce type d'images, il est possible de classer les plaques athéromateuses en trois catégories : plaques molles (large coeur lipidique et/ou hémorragie), plaques fibreuses et plaques calcifiées (Mintz *et al.* 2001). La TCO, mieux résolue que lEcho-IV, permettrait en plus de distinguer les régions inflammatoires des lésions athéromateuses mais la question de la spécificité du signal aux macrophages reste ouverte (Tearney *et al.* 2012). Ainsi, l'Echo-IV, la TCO et leurs récents développements, l'histologie virtuelle par échographie intravasculaire et la TCO dans le domaine de Fourier, sont très prometteuses, en particulier pour l'imagerie des coronaires. Elles sont possiblement transférables en routine clinique puisqu'elles présentent une résolution comparable à l'angiographie, donnent accès à la composition de la paroi artérielle et ne présentent aucune toxicité pour l'organisme, contrairement à l'angiographie.

L'angioscopie, l'Echo-IV et la TCO ont été approuvées par les autorités sanitaires américaines pour une utilisation commerciale (MacNeill *et al.* 2003, Tearney *et al.* 2012) mais l'invasivité de ces techniques empêche leur utilisation pour un dépistage précoce.



(a) *Angiographie d'une artère sténosante (source : Lee* et al. *(2012)).* (b) *Echo-IV d'une plaque d'athérome (source : Lee* et al. *(2009)).*

FIGURE 1.6 – *Imagerie morphologique invasive de l'athérosclérose.*

Tomodensitométrie

L'imagerie des vaisseaux non invasive est possible en TDM avec injection de produit de contraste iodé. Cet examen est souvent appelé angiographie par TDM, bien que le terme d'angiographie soit strictement parlant réservé aux radiographies planaires. L'ensemble de l'arbre artériel est accessible, hormis les artères coronaires à cause des mouvements du coeur et de la résolution temporelle limitée des scanners. Ce problème peut être compensé avec les technologies de scanners TDM à faisceaux d'électrons, multicoupes (figure 1.7a), double source, synchronisés aux mouvements cardiaques. En particulier,

la TDM multicoupe a une grande valeur prédictive négative (Sanz et Fayad 2008). La TDM peut aussi détecter les calcifications autorisant le calcul de l'indice CAC (Coronary Artery Calcium) mesurant le taux de calcification à partir d'images TDM multicoupes ou à faisceaux d'électrons. L'indice CAC fut préconisé comme outil initial de stratification (Hecht 2010) mais cette démarche est sujette à controverse puisque, en plus du coût élevé de la procédure et de l'usage de rayonnements ionisants, trois quarts des lésions coronaires sont non calcifiées (Sanz et Fayad 2008). D'autre part, le rôle des calcifications dans le risque de rupture n'est pas encore établi. Il a été suggéré que les calcifications étaient caractéristiques de la charge athéromateuse globale mais n'étaient pas un facteur de vulnérabilité à l'échelle de la plaque (Mauriello *et al.* 2013). Les nouvelles technologies de TDM multispectrales ouvrent des perspectives intéressantes pour l'imagerie du thrombus (Sadeghi *et al.* 2010).

Imagerie par Résonance Magnétique

L'imagerie des vaisseaux par IRM, appelée aussi angiographie par IRM, est généralement réalisée avec injection de produit de contraste, typiquement des nanoparticules à base de gadolinium. Les techniques de suppression du signal sanguin (dark-blood) permettent de distinguer la lumière de la paroi artérielle peu différentiables en IRM classique (Matter *et al.* 2009). L'IRM en pondération T2 peut distinguer les plaques contenant un large coeur nécrotique ou/et les plaques hémorragiques (Yuan et Kerwin 2004). Le coeur lipidique et la chape fibreuse peuvent être détectés grâce à l'usage d'agents de contraste à base de gadolinium (figure 1.7b). D'autres études ont rapporté l'identification de la chape fibreuse et des calcifications sur des angiographies par IRM temps de vol (Yuan et Kerwin 2004). Contrairement aux angiographies par rayons *X*, l'angiographie par IRM ne présente pas de risques pour le patient.

Echographie

L'échographie est largement utilisée en routine clinique pour l'évaluation de l'épaisseur de l'intima-media des artères carotides (la pénétration des ultrasons est insuffisante pour évaluer les artères coronaires et aortiques). Le flux sanguin et la structure du vaisseau peuvent être aussi observés en échographie grâce au couplage des modes Doppler et 2D (figure 1.7c) (Olin *et al.* 2004).



(a) *TDM multicoupes de calcifications (source : Park* et al. *(2011)).*

(b) *IRM-T2 + Gd-DTPA d'une plaque (source : Bang (2009)).*

(c) *échographie d'une lésion sténosante (source : Kunte* et al. *(2013)).*

Figure 1.7 – *Imagerie morphologique non-invasive de l'athérosclérose.*

Imagerie fonctionnelle

Malgré un ensemble d'outils variés et précis, les approches morphologiques sont limitées dans leur capacité à détecter les plaques vulnérables. Ainsi, de nombreuses lésions coupables sont non sténosantes et ne sont donc pas détectables par les angiographies classiques (Little *et al.* 1988). Les méthodes d'imagerie fonctionnelles, a contrario, permettent de localiser une plaque (de l'artère carotide) rompue, ayant causé une ischémie cérébrale par migration d'un embole (Hyafil *et al.* 2014). D'autre part, des mécanismes biologiques (changements dans le métabolisme lipidique, activité inflammatoire, ...) n'ayant pas de répercussion immédiate sur la structure du vaisseau ou de la plaque ont un rôle clé dans sa vulnérabilité.

Parmi les modalités d'imagerie fonctionnelle, la thermographie intravasculaire détecte le dégagement de chaleur produit par les cellules inflammatoires (Madjid *et al.* 2006). Elle a été étudiée chez l'homme in vivo par Stefanadis *et al.* (1999) mais son coût et son caractère invasif n'ont pas permis son transfert en routine clinique. Des études ont rapporté l'identification potentielle conjointe de l'inflammation et de la dysfonction endothéliale en IRM avec administration de chélates de gadolinium (Matter *et al.* 2009). L'imagerie moléculaire est particulièrement intéressante pour le dépistage et le suivi de l'athérosclérose puisqu'elle est capable de détecter précocement des changements physiologiques.

1.2.4 Imagerie moléculaire de la plaque vulnérable

Les processus physiologiques se produisant aux différents stades de la pathologie, de la dysfonction endothéliale à la thrombose, sont accessibles par l'imagerie moléculaire par l'intermédiaire de nombreuses cibles : molécules d'adhérence, lipides, cellules inflammatoires, protéases, néovaisseaux, calcifications, fibrines, ... En plus de constituer des outils intéressants pour le diagnostic et le suivi des patients, les techniques d'imagerie moléculaire peuvent être utilisées pour valider de nouveaux médicaments (Hyafil *et al.* 2012). Ainsi, une quantité importante de sondes a été développée et étudiée, parfois jusque chez l'homme, en échographie, IF, IRM, TDM et TE.

Echographie

Quelques sondes ultrasonores ont été développées pour l'imagerie de l'athérosclérose. Ainsi, Ellegala *et al.* (2003) ont utilisé une sonde pour les intégrines $\alpha_V\beta_3$ exprimées par les cellules endothéliales des néo-vaisseaux sur un modèle tumoral de rat. En 2004, Hamilton *et al.* (2004) rapportent une accumulation spécifique de sondes ciblant les molécules d'adhérence, les fibrines, fibrinogènes et les facteurs tissulaires sur un modèle de miniporc se traduisant par un réhaussement de contraste en Echo-IV. Malgré des résultats encourageants, l'usage des sondes ultra-sonores pour l'imagerie de l'athérosclérose n'a à notre connaissance pas été appliquée chez l'homme.

Imagerie de fluorescence

L'IF est une classe de modalités prometteuse pour l'imagerie de la plaque et en particulier pour l'imagerie de la dégradation de la matrice extracellulaire

par les cathépsines. Ces fluorochromes ciblant les protéases ont été développés et utilisés en Tomographie Moléculaire de Fluorescence (Nahrendorf *et al.* 2010) couplée avec une acquisition TDM sur petit animal. Cependant, la faible pénétration des rayons optiques rend leur usage potentiel chez l'homme limité aux artères carotides. Une alternative intéressante consiste à utiliser ces sondes avec des détecteurs intravasculaires (Jaffer *et al.* 2008) pour l'imagerie des coronaires. En 2012, une équipe a décrit le développement d'un détecteur intravasculaire bimodalité TCO/Imagerie de Fluorescence Intra Vasculaire (IF-IV) à l'aide d'une sonde à cathépsine (Yoo *et al.* 2012) (figure 1.8). Enfin, d'autres fluorophores ont été développés pour cibler les VCAM-1 (Nahrendorf *et al.* 2006) ou les intégrines $\alpha_V\beta_3$ (Jaffer *et al.* 2006)

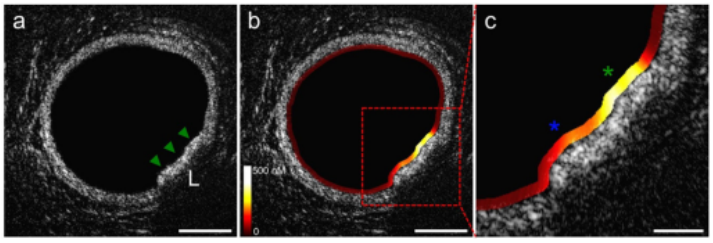


FIGURE 1.8 – *Imagerie TCO/IF-IV d'une lésion athéromateuse (source : Yoo* et al. *(2012)).*

Imagerie par Résonance Magnétique

Un intérêt croissant est porté aux sondes superparamagétiques et ultrasuperparamagnétiques d'oxide de fer lesquelles ciblent les macrophages, et dans une moindre mesure les cellules endothéliales et SMC. Les fibrines sont également une cible intéressante pour l'IRM de l'atherosclérose. Ces deux types de sondes ont été testées et validées chez l'homme in vivo (Kooi *et al.* 2003, Matter *et al.* 2009). D'autres sondes ont été développées mais peu étudiées chez l'homme. Elles incluent les sondes ciblant les HDL (Sanz et Fayad 2008), les intégrines $\alpha_V\beta_3$ (Winter *et al.* 2003), les VCAM-1, les MMP, et les récepteurs éboueurs des macrophages (Matter *et al.* 2009). Une sonde identifiant les VCAM-1 a été développée pour l'IRM et l'imagerie optique (Nahrendorf *et al.* 2006).

Tomodensitométrie

Des sondes TDM composées de nanoparticules iodées spécifiques des macrophages ont été utilisées par Hyafil *et al.* (2009) pour quantifier l'inflammation de lésions athéromateuses sur des aortes de lapins. Les auteurs ont montré une corrélation de l'accumulation de l'agent avec la densité de macrophages mesurées sur des coupes histologiques et à la fixation du traceur de l'inflammation Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([18F]-FDG) utilisé en TEP (voir paragraphe 1.3).

Tomographie par émission

De nombreuses sondes ont été développées en tomographie par émission ciblant une grande variété de processus biologiques (Riou *et al.* 2009). Parmi

ces traceurs, citons l'Annexine V, utilisé comme marqueur de l'apoptose en imagerie TEMP et le [18F]-FDG, capturé en excès par les macrophages et utilisé en TEP (Rudd *et al.* 2002). Par rapport aux autres modalités d'imagerie moléculaire, la TE est particulièrement intéressante car elle permet d'examiner les organes quelque soit leur profondeur et présente une excellente sensibilité. La TE est une modalité quantitative puisque la concentration du radiotraceur peut être estimée. Ces propriétés font de la TEP un candidat de choix pour le diagnostic précoce et le suivi des patients. Nous détaillons dans le paragraphe suivant la variété des sondes développées pour la TE.

1.3 L'athérosclérose en imagerie par émission

1.3.1 Radiotraceurs

En TE, le ligand et le transporteur sont une même molécule appelée vecteur ou traceur. L'émetteur est un isotope radioactif. La sonde est appelée radiotraceur et son principe a été étudié dès 1918 par George de Hevesy. Il existe une multitude de radiotraceurs utilisés dans de nombreuses disciplines médicales, en particulier en oncologie, neurologie et cardiologie (Chopra *et al.* 2012). Ces traceurs sont, selon l'isotope considéré, produits dans des réacteurs nucléaires ou des accélérateurs de particules (accélérateur linéaire ou cyclotron). Les critères de qualité d'un radiotraceur incluent une affinité forte pour la cible , une clairance rapide du sang et une affinité faible associée à une clairance rapide des régions non ciblées (Vallabhajosula 2009).

De nombreux traceurs ciblant différents processus de la pathogénèse de l'athérosclérose ont été testés en recherche préclinique (essentiellement sur des rongeurs) et clinique pour l'imagerie TEMP et TEP de la plaque vulnérable (Sadeghi *et al.* 2010, Riou *et al.* 2009, Orbay *et al.* 2013, Tarkin *et al.* 2014). Nous avons synthétisé les résultats publiés dans le tableau 1.2.

1.3.2 Traceurs du métabolisme lipidique

Les premiers traceurs pour l'imagerie de l'athérosclérose furent développés dès le début des années 1980 et ciblaient le métabolisme lipidique. Ils étaient des traceurs endogènes composés de LDL ou de LDL oxydés (oxLDL) marqués avec différents isotopes, principalement pour l'imagerie TEMP puis pour l'imagerie TEP (Lees *et al.* 1983, Pietzsch *et al.* 2005). Les épitopes des LDL oxydés et les apolipoprotéines B (ApoB) présents à la surface de ces lipoprotéines permettent d'atteindre les LDL et oxLDL (Torzewski *et al.* 2004, Hardoff *et al.* 1995). Ces traceurs ont été relativement peu étudiés chez l'homme notamment à cause d'une cinétique lente de l'accumulation des lipoprotéines et d'une importante activité dans le sang circulant (Riou *et al.* 2009). Une alternative consiste à cibler indirectement les lipides, notamment par les récepteurs LOX-1 exprimés par certaines cellules présentant une affinité forte pour les LDL oxydés (Langer *et al.* 2009). La coenzyme A, impliquée dans la synthèse d'acide gras, a aussi été étudiée (Derlin *et al.* 2011). A notre connaissance, le caractère prédictif de la survenue d'événements cardio-vasculaires des traceurs du métabolisme lipidique n'a pas encore été évalué en conditions cliniques.



FIGURE 1.9 – *Coupes sagitale, coronale et transverse d'images TEP au FDG de patients présentant une hyperfixation (flèche rouge) de l'artère carotide.*

1.3.3 Traceurs de l'inflammation

Ainsi que nous l'avons vu au paragraphe 1.2.1, l'inflammation est un mécanisme clé intervenant à tous les stades du développement de l'athérosclérose, de l'initiation à la thrombose de sorte que le ciblage des mécanismes inflammatoires est aujourd'hui activement étudié. Là encore, de nombreuses cibles ont été considérées : les cellules d'adhésion et sélectines (VCAM-1, P-selectin), les monocytes, macrophages et lymphocytes (Broisat *et al.* (2007), Kircher *et al.* (2008), Annovazzi *et al.* (2006)). Les récepteurs CD68, CCR2 et SSTR2, TSPO exprimés par les macrophages permettent de suivre ces cellules.

Les métabolismes particuliers de ces cellules, notamment ceux du glucose (Rudd *et al.* 2002) et de la choline (Kato *et al.* 2009), plus élevés chez les macrophages, peuvent être visés. En particulier, le [18F]-FDG (voir la figure 1.9) bénéficie de son utilisation courante en oncologie. La possibilité de réaliser des études cliniques rétrospectives ou prospectives en est grandement facilitée. Il manque en revanche de spécificité (Tarkin *et al.* 2014) et le métabolisme glucidique élevé dans le myocarde complique l'évaluation des atteintes coronaires. L'ingestion par le patient d'un repas à haute teneur en graisses et faible teneur en sucres permettrait de supprimer cette activité du myocarde (Wykrzykowska *et al.* 2009). Les traceurs des CCR2 et du métabolisme de la choline sont actuellement également évalués chez l'homme (Rominger *et al.* 2010, Pugliese *et al.* 2010, Kato *et al.* 2009, Bucerius *et al.* 2008). Enfin, des nanoparticules trimodalité (TEP, IRM et imagerie optique) ont été développées et s'accumulent préférentiellement dans les macrophages (Nahrendorf *et al.* 2008).

Des études cliniques ont montré que le [18F]-FDG était capable d'identifier les lésions coupables (Davies *et al.* 2005, Kwee *et al.* 2011). L'accumulation de [18F]-FDG a par ailleurs été montrée prédictive de la survenue d'événements cardio-vasculaires (Rominger *et al.* 2009, Marnane *et al.* 2012).

1.3.4 Autres processus biologiques

Quelques traceurs ont été développés pour détecter le remodelage vasculaire par l'action des MMP et de leurs inhibiteurs MMPI, testés sur modèles animaux, ou de l'apoptose, testés en conditions cliniques (Kietselaer *et al.* 2004, Elmaleh *et al.* 2006). Le traceur de l'apoptose Annexine A5, protégé par un brevet, a montré sa capacité à détecter des lésions coupables (Kietselaer *et al.* 2004). La sonde se fixe aussi sur les cellules nécrotiques, plaquettes et macrophages (Jaffer *et al.* 2006). Le traceur fut utilisé pour l'imagerie du thrombus d'anévrysmes aortiques (Sarda-Mantel *et al.* 2006). D'autres études rapportent

l'utilisation de sondes pour détecter les processus de néo-angiogénèse par les intégrines $\alpha_V\beta_3$ (Laitinen *et al.* 2009). Les plaquettes et endothélines ont également fait l'objet de travaux sur petit animal pour l'imagerie du thrombus (Yano *et al.* 1985, Rouzet *et al.* 2011). La formation des microcalcifications est détectable avec le fluoride de sodium (Derlin *et al.* 2010). L'accumulation du fluoride de sodium est forte dans les lésions coupables (Joshi *et al.* 2014).

Quantification du radiotraceur

Outre ses propriétés physiques intéressantes en terme de pouvoir de pénétration et de sensibilité ainsi que les nombreux traceurs disponibles pour évaluer les lésions athéromateuses d'un patient, et notamment l'inflammation qui jouerait un rôle déterminant dans l'occurence d'événement cardio-vasculaire, la TE présente l'avantage d'être intrinsèquement quantitative puisque la concentration du radiotraceur peut être estimée. Cependant, comme nous le verrons aux chapitres suivants, ces estimations sont biaisées et bruitées par la résolution limitée des systèmes et par la nature stochastique du signal. Ces écueils sont potentiellement confondants pour l'analyse de la paroi vasculaire, dont les dimensions sont très faibles (de l'ordre du millimètre). C'est pourquoi la fiabilité des mesures doit être étudiée avec précision.

Synthèse et conclusion

Nous avons vu dans ce chapitre que les stratégies de diagnostic précoce et de suivi de l'athérosclérose, principale cause de mortalité dans les pays occidentaux, sont insuffisantes pour assurer une prise en charge adéquate des patients et de nouveaux outils de détection doivent être développés. L'imagerie vasculaire in vivo actuellement utilisée en routine clinique explore principalement l'anatomie des vaisseaux ou des lésions et ne permet pas d'identifier précocement les plaques à fort risque de rupture. A l'inverse, les modalités d'imagerie moléculaire peuvent détecter des changements physiologiques se produisant à l'échelle des molécules, bien avant que des changements anatomiques soient détectables. Cette caractéristique fait de l'IF, l'IRM et la TE des outils de diagnostic et de suivi thérapeutique intéressants susceptibles de répondre aux besoins cliniques. En particulier, la TE a l'avantage d'être extrêmement sensible. De plus, l'inflammation, mécanisme clé de la pathogénèse, est à présent activement étudiée chez l'homme notamment en TEP au [18F]-FDG dont le caractère prédictif de la survenue d'événements cardio-vasculaires a été montré (Rominger *et al.* 2009, Marnane *et al.* 2012).

L'étude quantitative de l'athérosclérose en TEP présente des défis compte tenu de la taille des lésions (environ 1 millimètre) en regard de la résolution spatiale limitée des tomographes (supérieure à 4 mm) et au bruit présent dans les images. Peu de travaux ont été réalisés pour déterminer la fiabilité réelle des mesures rapportées dans la littérature médicale.

Pour ces raisons, nous avons choisi dans notre travail d'étudier la fiabilité des mesures quantitatives réalisées sur images TEP de lésions athéromateuses inflammatoires avec le traceur [18F]-FDG. Ce choix nous permettra de :

- donner des informations sur l'exactitude des méthodes de quantification rapportées dans la littérature ainsi que leur sensibilité aux propriétés géométrique et métabolique de la lésion,

Cible	Traceur	Modèle	Evaluation	Référence
Lipides :				
LDL	[^{123}I]-LDL	animal	In vivo	Pirich et Sinzinger (1995)
	[^{125}I]-LDL	humain	In vivo	Lees *et al.* (1983)
	[^{111}In]-LDL	animal	Ex vivo	Rosen *et al.* (1990)
	[^{99m}Tc]-LDL	humain	In vivo	Lees *et al.* (1988)
	[^{18}F]-LDL	animal	In vivo	Pietzsch *et al.* (2005)
oxLDL	[^{99m}Tc]-oxLDL	humain	In vivo	Iuliano *et al.* (1996)
oxLDL-ep	[^{99m}Tc]-MDA2	animal	Ex vivo	Tsimikas *et al.* (2000)
	[^{125}I]-MDA2	animal	Ex vivo	Torzewski *et al.* (2004)
	[^{125}I]-IK17	animal	Ex vivo	Shaw *et al.* (2001)
ApoB	[^{123}I]-SP4	animal	In vivo	Hardoff *et al.* (1993)
	[^{99m}Tc]-SP4	animal	In vivo	Hardoff *et al.* (1995)
LOX-1	[^{99m}Tc]-LOX1-mAb	animal	In vivo	Ishino *et al.* (2008)
CoA	[^{11}C]-Acetate	humain	In vivo	Derlin *et al.* (2011)
Inflammation :				
CD68	[^{124}I]-CD68Fc	animal	Ex vivo	Langer *et al.* (2009)
VCAM-1	[^{99m}Tc]-B2702	animal	In vivo	Broisat *et al.* (2007)
	[^{18}F]-4V	animal	Ex vivo	Nahrendorf *et al.* (2009)
P-selectin	[^{64}Cu]-DOTA-anti-P-selectin	animal	In vivo	Nakamura *et al.* (2013)
monocytes	[^{111}In]-monocytes	animal	In vivo	Kircher *et al.* (2008)
lymphocytes T	[^{99m}Tc]-IL2	humain	In vivo	Annovazzi *et al.* (2006)
	[^{123}I]-IL2	humain	In vivo	Hubalewska-Dydejczyk *et al.* (2009)
CCR2	[^{125}I]-MCP-1	animal	Ex vivo	Ohtsuki *et al.* (2001)
	[^{99m}Tc]-MCP-1	animal	In vivo	Hartung *et al.* (2007)
SSTR2	[^{68}Ga]-DOTATATE	humain	In vivo	Rominger *et al.* (2010)
TSPO	[^{11}C]-PK11195	humain	In vivo	Pugliese *et al.* (2010)
	[^{3}H]-DAA1106	animal	Ex vivo	Bird et Izquierdo-Garcia (2010)
Métabolisme glucidique	[^{18}F]-FDG	humain	In vivo	Rudd *et al.* (2002)
Métabolisme choline	[^{11}C]-Choline	humain	In vivo	Kato *et al.* (2009)
	[^{18}F]-Choline	animal	In vivo	Matter *et al.* (2006)
	[^{18}F]-FMCH	humain	In vivo	Bucerius *et al.* (2008)
	[^{64}Cu]-TNP	animal	In vivo	Nahrendorf *et al.* (2008)
Remodelage vasculaire :				
Apoptose	[^{99m}Tc]-Annexin A5	humain	In vivo	Kietselaer *et al.* (2004)
	[^{18}F]-Ap4A	humain	In vivo	Elmaleh *et al.* (2006)
	[^{99m}Tc]-Ap4A	animal	In vivo	Elmaleh *et al.* (1998)
MMP	[^{123}I]-HO-CGS27023A	animal	In vivo	Schäfers *et al.* (2004)
MPI	[^{111}In]-RP782	animal	In vivo	Razavian *et al.* (2011)
	[^{99m}Tc]-RP805	animal	In vivo	Ohshima *et al.* (2009)
Angiogénèse :				
Intégrines $\alpha_V\beta 3$	[^{18}F]-galacto-RGD	humain	In vivo	Laitinen *et al.* (2009)
	[^{111}In]-RP748	animal	Ex vivo	Sadeghi *et al.* (2004)
	[^{68}Ga]-NOTA-RGD	animal	In vivo	Paeng *et al.* (2013)
	[^{99m}Tc]-NC100692	animal	In vivo	Hua *et al.* (2005)
Hypoxie	[^{18}F]-FMISO	animal	In vivo	Mateo *et al.* (2014)
Thrombus :				
Endothélines	[^{99m}Tc]-endothélines	animal	In vivo	Meding *et al.* (2002)
Plaquettes	[^{68}Ga]-plaquettes	animal	In-vitro	Yano *et al.* (1985)
	[^{111}In]-plaquettes	humain	In vivo	Manca *et al.* (2001)
	[^{99m}Tc]-fucoidan	animal	In vivo	Rouzet *et al.* (2011)
Autre :				
Microcalcifications	[^{18}F]-NaF	humain	In vivo	Derlin *et al.* (2010)

TABLEAU 1.2 – *Radiotraceurs pour l'imagerie par émission de l'athérosclérose.*

- identifier les méthodes actuelles les plus fiables pour la quantification de l'inflammation vasculaire et caractériser leurs performances,
- proposer des méthodes de quantification mieux adaptées à ce type de lésion et en établir les caractéristiques.

Dans le chapitre suivant, nous verrons les principes fondamentaux de la TEP. Ceci nous permettra d'appréhender avec plus de précision les sources de dégradation des mesures quantitatives effectuées sur images TEP.

La tomographie par émission de positons

2

Sommaire

2.1 La TEP en médecine nucléaire . . . 25
2.2 Physique de l'imagerie TEP . . . 26
2.2.1 Isotopes radioactifs . . . 26
2.2.2 Annihilation positron-électron . . . 27
2.2.3 Interactions photons-matière . . . 29
2.2.4 Atténuation . . . 30
2.3 Détection par un système TEP . . . 30
2.3.1 Détection des photons d'annihilation . . . 31
2.3.2 Electronique d'acquisition . . . 33
2.3.3 Le tomographe . . . 34
2.3.4 Stockage des événements . . . 36
2.3.5 Mesure de l'atténuation . . . 38
2.4 Reconstruction tomographique . . . 39
2.4.1 Un problème inverse mal posé . . . 39
2.4.2 Maximisation de l'espérance . . . 42
2.5 Images TEP quantitatives . . . 43
2.5.1 Correction d'atténuation . . . 44
2.5.2 Correction des coïncidences fortuites, diffusées, multiples . . . 44
2.5.3 Normalisation . . . 45
2.5.4 Temps mort et calibration . . . 46
2.5.5 Implémentation des corrections . . . 46
2.5.6 Caractérisation des images reconstruites . . . 47
Synthèse et conclusion . . . 47

La tomographie par émission de positons exploite la notion de traceur d'une activité métabolique et permet d'étudier les mécanismes physiologiques d'une structure fonctionnelle. Elle représente sous forme d'image tridimensionnelle la distribution spatiale du composé administré au patient. Cette technique d'imagerie moléculaire associe un système de détection, mesurant les projections des produits de désintégration du composé radioactif, à un algorithme de reconstruction tomographique, permettant de les localiser dans

l'espace. La technique est intrinsèquement quantitative mais est affectée d'incertitudes liées au système d'acquisition et aux algorithmes de reconstruction.

Dans ce chapitre, nous exposons le principe de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) et ses fondements physiques (paragraphes 2.1 et 2.2). Nous décrivons la détection des produits de désintégration du radiotraceur émetteur de positons administré au patient (paragraphe 2.3) par un système TEP. Nous montrons ensuite comment les techniques numériques de reconstruction tomographique permettent de localiser le radiotraceur au moment de sa désintégration (paragraphe 2.4). Nous montrons enfin que des mesures quantitatives peuvent être réalisées sur images TEP (paragraphe 2.5) mais sont affectées d'incertitudes liées à la résolution spatiale limitée et au bruit présent dans les images.

2.1 La TEP en médecine nucléaire

La médecine nucléaire est une discipline médicale dont John Lawrence est le pionnier avec ses travaux réalisés en 1936 sur le traitement d'une forme de leucémie au phosphore 32. Comme nous l'avons évoqué au paragraphe 1.3, elle repose sur la notion de radiotraceur. Les premières images reposant sur la détection du radiotraceur ont été réalisées sur des patients atteints d'un cancer de la thyroïde et traités à l'iode 131. Il s'agissait alors de compteurs Geiger-Müller déplacés manuellement devant le cou du patient. L'acquisition des données fut automatisée lors de la mise au point du scanner à balayage par Benedict Cassen dans les années 1950. En 1951, Hal Anger développa un système composé de cristaux scintillants, la caméra à scintillation. En 1958 , Anger décrivit le concept de l'imagerie par émission de positons. La Tomographie par Emission Mono-Photonique (TEMP) naît en 1963 des travaux de David Kühl et Roy Edwards et rend possible l'imagerie par émission en trois dimensions à l'aide d'acquisitions de scintigraphie par un système en rotation autour du patient. Il fallut attendre 1975 avec les travaux de Michel Ter-Pogossian pour voir construit le premier système Tomographie par Emission de Positons (TEP). Les systèmes hybrides couplant les acquisitions TEP avec des acquisitions de Tomodensitométrie (TDM) (figure 2.1) ont été développés en 1998 par David Townsend, permettant d'associer une région métaboliquement active à une région anatomiqe. Les systèmes couplant acquisitions TEP et d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ont fait leur apparition en 2011.

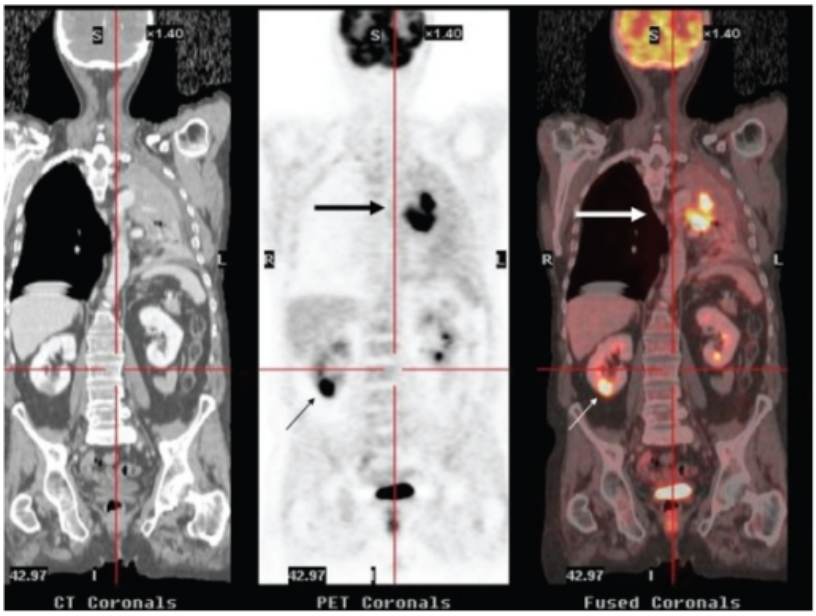


Figure 2.1 – *Images TDM, TEP, TEP et TDM fusionnées d'un système hybride TEP-TDM (source : Pinilla* et al. *(2008)).*

La Tomographie par Emission (TE) concerne l'ensemble des modalités d'imagerie utilisées en médecine nucléaire permettant de représenter par une image tridimensionnelle l'intérieur de l'organisme à partir de mesures externes à cet objet (tomographie, du grec *tomê* : coupe). Le terme d'émission provient du fait que le signal détecté est généré à l'intérieur du patient, par opposition

à l'imagerie de transmission pour laquelle le signal est généré à l'extérieur du patient puis modifié par celui-ci. Selon le radiotraceur utilisé, l'imagerie par émission est moléculaire ou cellulaire, elle est donc intrinsèquement fonctionnelle. De même que la TEMP, la TEP est une modalité de TE très utilisée en médecine nucléaire.

Le déroulement d'un examen de tomographie par émission de positons, dont le principe simplifié est schématisé sur la figure 2.2, se déroule en quatre étapes :

1. Le radiotraceur émetteur de positons est injecté au patient,
2. les positons issus de la désintégration des isotopes s'annihilent avec un électron de la matière, conduisant à l'émission d'une paire de photons à 511 keV dans des directions opposées,
3. les photons émis sont ensuite détectés par un tomographe composé de détecteurs élémentaires disposés autour du patient,
4. la mise en correspondance temporelle des photons détectés détermine un Tube De Réponse (TDR) le long desquels a eu lieu l'annihilation,
5. les TDR associés à de multiples annihilations sont stockés numériquement et un logiciel informatique implémentant un algorithme de reconstruction tomographique permet de retrouver les positions d'annihilation,

Le principe de la TEMP est similaire à celui de la TEP mais utilise des radiotraceurs émetteurs de photons simples (TEMP) collimatés mécaniquement.

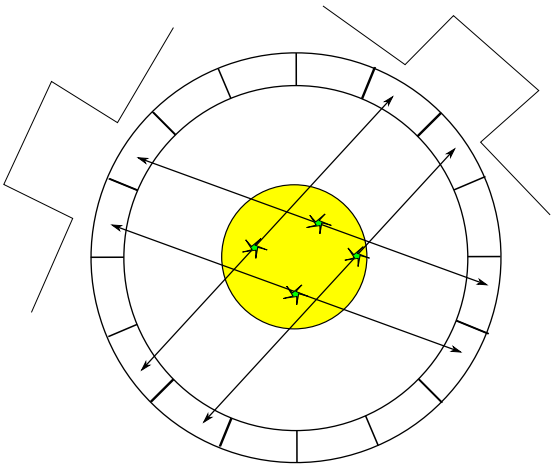


FIGURE 2.2 – *Principe de la TEP.*

Dans ce qui suit, nous décrivons les principes fondamentaux de la TEP. Pour plus de détails, nous renvoyons le lecteur à des ouvrages dédiés à cette modalité (Maisey *et al.* 2005, Cherry et Dahlbom 2006).

2.2 Physique de l'imagerie TEP

2.2.1 Isotopes radioactifs

La TE repose sur un phénomène naturel par lequel des noyaux atomiques instables, présentant un excès d'énergie, retrouvent spontanément un état

stable en dégageant de l'énergie via l'émission d'un rayonnement à haute énergie. Ce phénomène, appelé désintégration radioactive, est un processus aléatoire suivant une loi de décroissance radioactive. Pendant un intervalle dt, la probabilité de désintégration suit approximativement une loi uniforme de paramètre λ homogène à une fréquence. En moyenne, le nombre de désintégrations se produisant dans un échantillon de $N(t)$ noyaux dans un intervalle de temps dt est donc égale à $-dN(t) \equiv N(t) - N(t+dt) = \lambda N(t)dt$. La résolution de cette équation différentielle conduit à l'expression de $N(t)$ en fonction de la taille initiale de l'échantillon $N(0)$ (équation 2.1a).

La radioactivité d'un échantillon est définie par le nombre de désintégrations se produisant par unité de temps, soit la quantité $-\frac{dN(t)}{dt}$. Elle s'exprime en Becquerel (Bq), équivalent à une désintégration par seconde, selon les unités du système international ou parfois en Curie (1 Ci = 3.7×10^{10} Bq). Elle est entièrement déterminée par l'activité de l'échantillon au temps initial $A(0)$ et par λ (équation 2.1b) ou, de façon équivalente, par la demi-vie de l'isotope $t_{1/2}$. Cette grandeur correspond à la durée nécessaire pour qu'en moyenne la moitié des noyaux de l'échantillon se soit désintégrée.

$$N(t) = N(0)e^{-\lambda t} \text{ où } \lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \tag{2.1a}$$

$$A(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(0)e^{-\lambda t} = A(0)e^{-\lambda t} \tag{2.1b}$$

En TEP, on considère les isotopes émetteurs de rayonnements β+ dont la désintégration provient de la conversion d'un neutron en un positon noté e^+ et un neutrino ν_e. En notant ${}^A_Z X$ l'isotope de numéro atomique Z et de nombre de masse A, cette réaction est décrite par l'équation 2.2. Le positon, de masse égale à celle de l'électron, est émis avec une énergie prenant un continuum de valeurs jusqu'à une énergie maximale E_{max} exprimée en joules (J) ou en électron-volt (1 eV$\simeq 1.6 \times 10^{-19}$ J). Les noyaux émetteurs de positons peuvent également décroître par capture électronique selon l'équation 2.3.

$${}^A_Z X \rightarrow {}^A_{Z-1} Y + e^+ + \nu_e \tag{2.2}$$

$${}^A_Z X + e^- \rightarrow {}^A_{Z-1} Y + \nu_e \tag{2.3}$$

Le mode de désintégration des isotopes considérés en TEP est principalement l'émission β+. Elle se produit avec une probabilité, ou rapport de branchement , proche de 1 pour ces isotopes.

2.2.2 Annihilation positron-électron

Après une désintégration β+, le positon émis traverse la matière et interagit par interactions coulombiennes avec le noyau et les électrons, induisant de larges déviations de son parcours. Il perd alors de l'énergie principalement par collisions avec les électrons. Lorsqu'il a perdu la plupart de son énergie cinétique, il s'apparie avec un électron pour former un positronium, peu stable (sa demi-vie est inférieur à 100 ns) et dont l'annihilation conduit à la formation de deux photons [1] (figure 2.3). Le positon se trouve alors à une certaine distance du lieu de désintégration dépendant de E_{max} et du milieu, suivant une loi de

1. Dans de très rares cas (moins de 0.003% des cas) l'annihilation aboutit à l'émission de trois photons (Cherry et Dahlbom 2006)

distribution approximativement exponentielle décroissante (Cherry et Dahlbom 2006) centrée en 0 et de moyenne d_{DA}. Le tableau 2.1 donne les valeurs de $t_{1/2}$, E_{max}, d_{DA} (dans l'eau) et du rapport de branchement des principaux isotopes utilisés en TEP.

Isotope	$t_{1/2}$ (min)	E_{max} (keV)	d_{DA} (mm)	RB
^{11}C	20.4	959	1.1	1
^{13}N	9.96	1197	1.5	1
^{15}O	2.03	1738	2.5	1
^{18}F	109.8	633	0.6	0.97
^{67}Ga	68.3	1898	2.9	0.89
^{82}Rb	1.25	340	5.9	0.96

TABLEAU 2.1 – *Demi-vie $t_{1/2}$, énergie maximale du positon E_{max}, distance désintégration-annihilation d_{DA} (dans l'eau) et rapport de branchement (RB) des isotopes principalement utilisés en TEP (source : Bailey* et al. *(2005)).*

Afin de satisfaire aux lois de conservation du moment cinétique et de l'énergie, provenant alors quasiment exclusivement de la masse du positon m_p et de l'électron m_e, les photons sont émis dans des directions opposées avec une même énergie égale à :

$$\begin{aligned} E &= \frac{1}{2}(m_e + m_p)c^2 \\ &\simeq 8.2 \times 10^{-14}\ \text{J} \ \simeq 511\ \text{keV} \end{aligned}$$

où $m_e \simeq 9.1 \times 10^{-31}$ kg, $m_p = m_e$, $c \simeq 2.998 \times 10^8$ m.s^{-1} sont respectivement les masses de l'électron, du positon, et la vitesse de la lumière dans le vide.

L'électron et le positon n'étant par totalement au repos lors de l'annihilation, le moment cinétique total n'est pas nul et les photons sont émis avec un angle d'acolinéarité qui suit approximativement une distribution gaussienne de moyenne nulle et de Largeur à Mi-Hauteur (LMH) approximativement égale à 0.5 degrés, dépendant de l'énergie résiduelle du positon et indépendante de E_{max} (Cherry et Dahlbom 2006).

Les photons d'annihilation interagissent alors avec la matière mais les forces en jeu sont moins importantes que celles subies par les positons. Ils traversent ainsi facilement l'organisme et atteignent le détecteur avec une probabilité non négligeable.

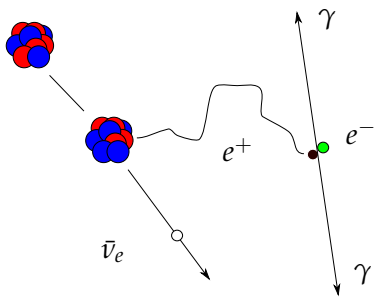


FIGURE 2.3 – *Désintégration et annihilation d'un positon avec un électron.*

2.2.3 Interactions photons-matière

Les photons d'annihilation interagissent essentiellement avec les électrons de la matière selon deux processus physiques dominants à 511 keV : l'effet photo-électrique et la diffusion Compton. La probabilité qu'a une interaction de se produire est donnée par la section efficace partielle σ, mesurée en cm² ou barn. Elle dépend de l'énergie du photon incident et du milieu de propagation. La probabilité d'interaction d'un photon dans un milieu de densité n est définie par le coefficient d'atténuation linéique μ (en cm^{-1}) :

$$\mu = n\sigma, \text{ avec } n = \frac{N_A}{m_a}\rho$$

où n, m_a, $N_A \simeq 6.02 \times 10^{23}$ mol^{-1} et ρ sont respectivement la densité du milieu, la masse molaire atomique du milieu (en $g.mol^{-1}$), la constante d'Avogadro et la masse volumique du milieu (en $g.cm^{-3}$).

Effet photo-électrique

L'effet photo électrique se produit lorsque le photon transfère toute son énergie à un électron du cortège électronique d'un atome de la matière (figure 2.4a). L'électron est alors éjecté (et l'atome perd un électron : il est ionisé) avec une énergie égale à l'énergie du photon incident E_γ moins l'énergie de liaison de l'électron E_l (quelques dizaines de keV). La section efficace de cet effet dépend du numéro atomique du milieu Z et de l'énergie du photon incident E_γ par la relation approximativement valide autour de 511 keV (Levin 2004) :

$$\sigma_{pe} \propto \frac{Z^n}{{E_\gamma}^{3.5}}, n \in [3,4]$$

Ainsi, les détecteurs auront un numéro atomique élevé afin de maximiser l'effet photo-électrique.

Diffusion

Lorsque le photon interagit avec un électron libre ou faiblement lié de l'atome, seule une partie de l'énergie du photon incident est transférée à un électron de l'atome. Le photon est alors dévié avec un angle solide θ et une énergie E'_γ : c'est la diffusion Compton. La section efficace différentielle (pour un angle θ donné) de diffusion Compton d'un photon incident d'énergie E_γ est donnée par l'équation de Klein-Nishina :

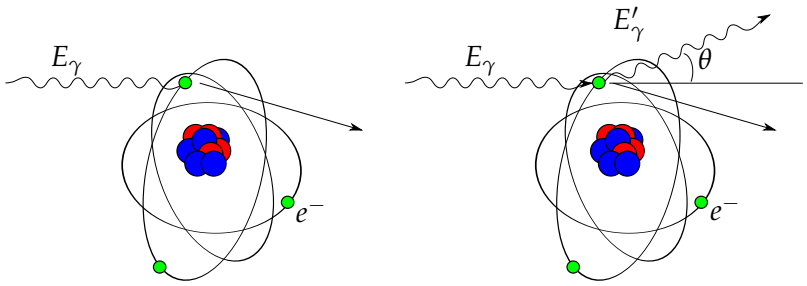
$$\frac{d\sigma_{dc}}{d\Omega} = \frac{{r_e}^2}{2}\left(\frac{E_{\gamma'}}{E_\gamma}\right)^2\left[\frac{E_\gamma}{E_{\gamma'}} + \frac{E_{\gamma'}}{E_{\gamma'}} - sin^2\theta\right] \tag{2.4}$$

où $r_e \simeq 2.82 \times 10^{-15}$ mètres est le rayon classique de l'électron et les rapports d'énergies entre photon émis et photon incident sont définis par l'équation de Coulomb :

$$\frac{E_{\gamma'}}{E_\gamma} = \frac{1}{1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2}(1 - cos\theta)}$$

L'électron auquel le photon transfère une partie de son énergie est potentiellement éjecté du cortège électronique puis réabsorbé.

Un autre type de diffusion peut se produire avec un électron fortement lié à l'atome : la diffusion de Rayleigh. Ce mode de diffusion implique des déviations et pertes d'énergie faibles autour de 511 keV et est négligeable en TE (Levin 2004).



(a) *effet photo-électrique* (b) *diffusion Compton*

FIGURE 2.4 – *Effets physiques dominants à 511 keV.*

2.2.4 Atténuation

L'atténuation désigne la quantité de photons d'un faisceau collimaté qui sont absorbés ou déviés par un milieu. A 511 keV, cette quantité dépend de la probabilité d'interaction par effet photo-électrique ou diffusion Compton $\sigma_{tot} = \sigma_{pe} + \sigma_{dc}$. Ainsi, si $N(x+dx)$ photons d'un faisceau incident collimaté de $N(x)$ photons traversent un milieu absorbant d'épaisseur dx composé de densité n sans aucune interaction, alors $-dN(x) \equiv N(x) - N(x+dx)$ est égal à $N(x)n\sigma_{tot}(x)$. La résolution de cette équation différentielle conduit à l'expression 2.5.

$$N(X) = N(0)e^{-\int_0^X \mu_{tot}(x)dx}, \text{ où } \mu_{tot} = n\sigma_{tot} \tag{2.5}$$

La figure 2.5 été produite à partir de la base de données XCOM (Berger *et al.* 2010) et donne les coefficients d'atténuation massiques partiels μ/ρ dans l'eau en fonction de l'énergie incidente ainsi que l'atténuation massique totale. A 511 keV, on remarque que l'atténuation est principalement due à la diffusion Compton. Le tableau 2.2 présente l'atténuation résultante pour des milieux de dimension et composition variables. Ainsi, plus de 75% des photons de 511 keV traversent une distance de 3 cm d'eau sans être atténués alors que ce rapport vaut 38% pour 10 cm d'eau (dimension approximative d'un cerveau) et 5% pour 30 cm (épasseur d'un abdomen). A l'inverse, 3 cm de GSO sont suffisants pour arrêter près de 90% des photons incidents.

2.3 Détection par un système TEP

Tous les systèmes TEP reposent sur le même principe : détecter la droite selon laquelle l'annihilation a lieu. La différence de temps de parcours entre les deux photons détectés (appelée temps de vol) peut, en théorie, permettre de retrouver la position d'annihilation mais ne peut pas être mesurée avec

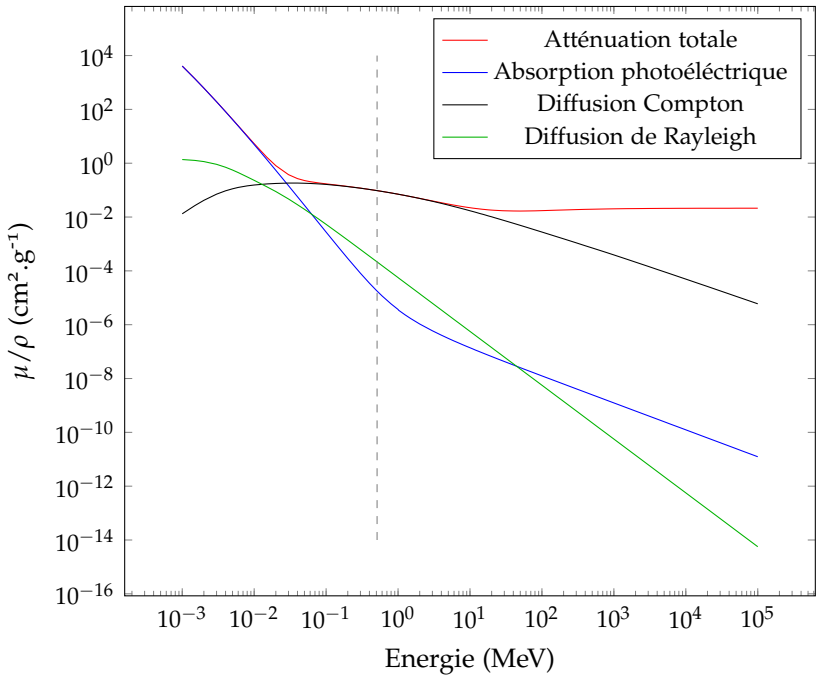


FIGURE 2.5 – *Coefficients d'atténuation massiques partiels dans l'eau en fonction de l'énergie incidente (source : (Berger* et al. *2010)).*

Milieu	Composition	ρ (g/cm^3)	μ_{dc}/ρ (cm^2/g)	μ_{pe}/ρ (cm^2/g)	A(3 cm)	A(10 cm)	A(30 cm)
Eau	H_2O	1.0	0.09663	0.00002	24.2	62.0	94
BGO	$Bi_4Ge_3O_{12}$	7.13	0.08121	0.01874	88.2	99.9	>99.99

TABLEAU 2.2 – *Atténuation* $A(X) = 100\left(1 - e^{(\mu_{pe}+\mu_{dc})X}\right)$ *à 511 keV pour plusieurs épaisseurs X de milieu traversé en fonction de la composition, de la masse volumique* ρ *et des sections efficaces massiques du milieu à 511 keV associées à l'effet photoélectrique* μ_{pe} *et à la diffusion Compton* μ_{dc}.

suffisamment de précision : une résolution temporelle aussi fine que 100 picosecondes conduirait à une résolution spatiale de 1.5 centimètres (Cherry et Dahlbom 2006) (en revanche, cette information peut être utilisée afin d'améliorer la résolution des systèmes la mesurant). Il s'agira donc de détecter les droites sur lesquelles ont lieu des annihilations, et d'utiliser un algorithme de reconstruction tomographique pour estimer la distribution spatiale 3D des lieux d'annihilation.

2.3.1 Détection des photons d'annihilation

Détection des photons à 511 keV

Les rayonnements γ sont détectés par des instruments mesurant les ionisations de la matière par interaction Compton ou effet photo-électrique. Ces systèmes sont majoritairement composés de cristaux à scintillation, qui ont la propriété d'émettre de la lumière dans le domaine visible lorsqu'une ionisation se produit. Les cristaux sont composés de matériaux inorganiques. Les principaux matériaux utilisés en TEP sont le germanate de bismuth (BGO) ou les oxyorthosilicates de lutécium (LSO) et de gadolinium (GSO). Ils sont choisis pour maximiser le rendement lumineux, leur atténuation à 511 keV et leur rap-

port des sections efficaces de l'effet photoélectrique et de la diffusion Compton et pour minimiser le temps de réponse à un dépôt d'énergie, leur résolution en énergie à 511 keV et le temps de décroissance d'une scintillation.

Contrairement aux détecteurs gazeux (Missimer *et al.* 2004), ils présentent de bonnes performances en terme de pouvoir d'arrêt et de résolution en énergie (Bailey *et al.* 2005). Les détecteurs à base de semi-conducteurs (Shiga *et al.* 2009) suscitent un intérêt croissant puisqu'ils présentent une excellente résolution en énergie. Leur pouvoir d'arrêt est cependant inférieur à celui des scintillateurs (Bailey *et al.* 2005).

Conversion en courant électrique

La lumière est ensuite convertie en signal électrique généralement par un réseau de Tubes Photo-Multiplicateurs (TPM). Un TPM convertit les photons en électrons sur une première dynode, puis, une succession de dynodes amplifient le signal électrique. En sortie du TPM, le courant électrique est ainsi amplifié et fournit un courant électrique mesurable. L'énergie déposée est calculée comme l'intégrale du signal électrique sur une période donnée. Le signal est alors traité par une carte électronique. Certains systèmes récents sont constitués de détecteurs à base de photodiodes en silicium permettant de mesures du temps de vol et de la profondeur d'interaction (Del Guerra *et al.* 2011, Seifert *et al.* 2013).

Positionnement des événements

La localisation de l'interaction à partir des dépôts d'énergie peut être réalisée en utilisant des matrices de cristaux de petite taille couplés à un raiseau de TPM. Afin de réduire la taille des cristaux à quelques millimètres de côté, donc la résolution spatiale sans augmenter de façon majeure le coût du système (les TPM sont les éléments les plus coûteux), on utilise aujourd'hui un modèle en bloc où M petits cristaux sont taillés dans un cristal plus large et sont couplés à $N < M$ TPM. La figure 2.6) montre un exemple de bloc de 8 cristaux de côté. Des coupures à profondeurs variables sont faites entre les cristaux avec un matériau réfléchissant pour diffuser la lumière de façon optimisée aux TPMs. Les coordonnées du cristal sont déterminées par l'utilisation d'une table de correspondance pré-calculée associant une position de cristal à un barycentre des dépôts d'énergie (Cherry et Dahlbom 2006). Un guide de lumière ou des graisses optiques sont parfois interfacées entre le cristal et le TPM pour permettre une diffusion de la lumière efficace. L'usage d'un même TPM pour plusieurs cristaux, ou partage de lumière, induit cependant une perte de sensibilité puisque plusieurs interactions simultanées seront considérées comme une unique interaction localisée sur le barycentre des multiples dépôts.

Ce système permet de déterminer le cristal dans lequel un photon incident a déposé de l'énergie mais aucune information n'est donnée sur la profondeur d'interaction. Or, les cristaux ont généralement plusieurs centimètres de profondeur pour assurer un pouvoir d'arrêt satisfaisant. L'incertitude sur la profondeur d'interaction introduit des erreurs de localisation appelées effet de parallaxe. Une mesure de la profondeur d'interaction est possible sur certains tomographes et peut être réalisée, par exemple, grâce à un empilement de plusieurs matrices 2D de cristaux composés de différents matériaux

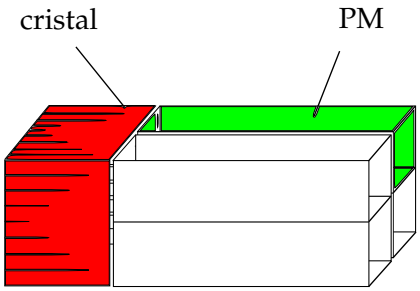


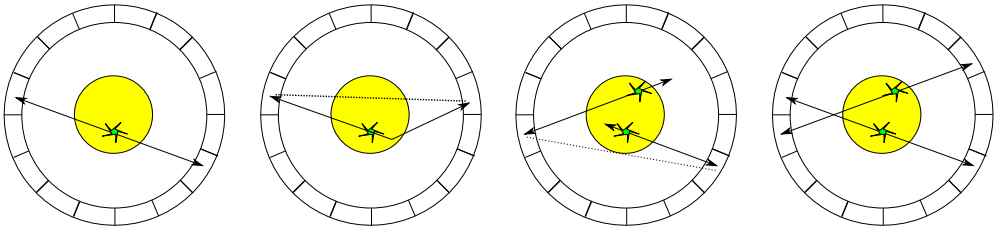
FIGURE 2.6 – *Bloc de 8x8 cristaux couplés 4 tubes photo-multiplicateurs.*

de constantes de temps différentes ou des photodiodes à avalanche (Cherry et Dahlbom 2006).

2.3.2 Electronique d'acquisition

Lorsqu'un dépôt d'énergie suffisant est détecté, un signal binaire, appelé événement simple, est généré. Une fenêtre temporelle, appelée fenêtre de coïncidence, est alors déclenchée (environ 3 à 4 nanosecondes). Une coïncidence a lieu lorsqu'un deuxième dépôt d'énergie est détecté pendant la fenêtre de coïncidence, à condition que le TDR formé par les cristaux soit valide et que les énergies soient comprises dans la fenêtre en énergie du système (réduisant de ce fait les photons ayant diffusé et les phénomènes d'empilement) (Bailey 2005).

La procédure ci dessus permet donc de retrouver le TDR caractéristique de la coïncidence. Elle enregistre également un certain nombre de coïncidences parasites : les coïncidences diffusées, fortuites, multiples. Une coïncidence est dite diffusée lorsqu'au moins un photon a dévié de sa trajectoire initiale par une ou plusieurs diffusions Compton (figure 2.7b). Une coïncidence est dite fortuite lorsque deux photons issus de deux annihilations différentes sont détectées pendant la même fenêtre de coïncidence (figure 2.7c). Enfin, une coïncidence multiple est définie par plus de deux coïncidences détectées pendant la même fenêtre temporelle (figure 2.7d). Par opposition à ces coïncidences parasites, lorsque deux photons issus de la même annihilation sont détectés sans avoir été diffusés, on parle de coïncidence vraie (figure 2.7a). En négligeant le temps mort et les coïncidences multiples, les coïncidences fortuites augmentent proportionnellement au carré de l'activité dans le champ de vue, tandis que le nombre de coïncidences vraies et diffusées augmentent linéairement avec l'activité. Les coïncidences multiples sont de même nature que les fortuites et augmentent avec les taux d'événements simples. Ces coïncidences sont généralement éliminées. Comme il n'existe pas de moyen direct de discriminer les coïncidences vraies des coïncidences fortuites, dominantes aux hautes activités et des coïncidences diffusées survenant avec une probabilité élevée (voir paragraphe 2.2), il est nécessaire d'élaborer des stratégies permettant d'éliminer ces coïncidences parasites. Nous les présenterons dans le paragraphe 2.5.



(a) *coïncidence vraie* (b) *coïncidence diffusée* (c) *coïncidence fortuite* (d) *coïncidence multiple*

FIGURE 2.7 – *Types de coïncidences détectées par un tomographe.*

2.3.3 Le tomographe

De nombreux cristaux sont utilisés et arrangés en une ou plusieurs couronnes juxtaposées selon une géométrie cylindrique (figure 2.8) ou polygonale si une architecture en bloc est employée. Le cylindre inscrit mesure typiquement 80 à 90 cm de diamètre et 20 cm de long (Cherry et Dahlbom 2006).

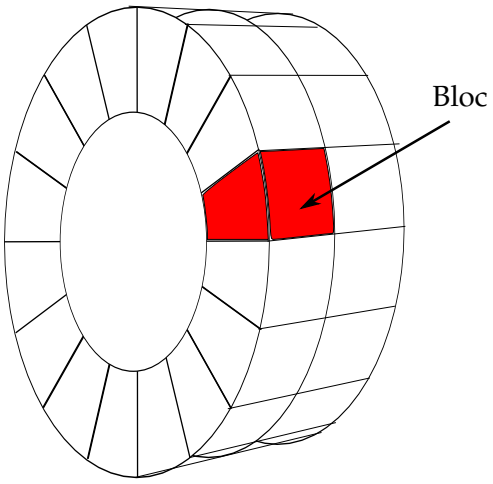


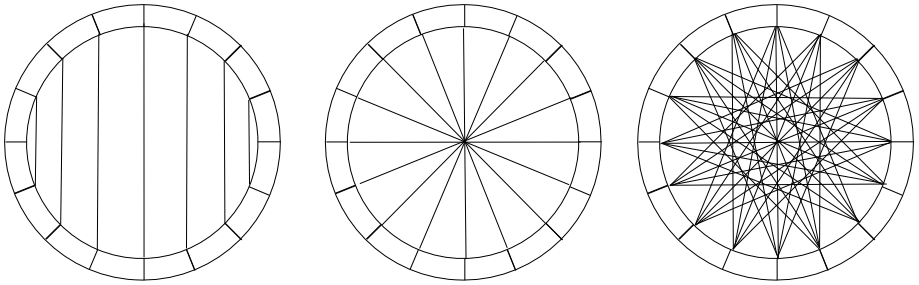
FIGURE 2.8 – *Architecture d'un système TEP.*

Cette géométrie présente cependant le désavantage d'introduire un échantillonnage radial irrégulier (figure 2.9a), appelé effet d'arc, induisant des hétérogénéités de performance selon la position de la source dans le détecteur.

Plus le nombre de TDRs intersectant l'élément de volume est élevé, plus la résolution spatiale sera élevée. En pratique, une distance minimale entre les cristaux est imposée pour qu'un TDR soit valide, limitant la dégradation de la résolution spatiale. Le maillage couvert par les TDR couvre alors un volume réduit appelé champ de vue.

Caractérisation des projections

Les projections sont issues de désintégrations radioactives aléatoires et deux acquisitions d'une même distribution d'activité donneront généralement des projections différentes. Les projections mesurées sont décrites par un vecteur aléatoire $\mathbf{g} = (g_i)_{i\in[1,n]}$ dont les composantes sont indépendantes et



(a) *échantillonnage radial.* (b) *échantillonnage angulaire.* (c) *échantillonnage radial et angulaire.*

FIGURE 2.9 – *Echantillonnage de l'espace par les tubes de réponse. Un écart minimum de 6 cristaux a été imposé sur la figure c.*

suivent des lois de Poisson, décrivant la statistique de comptage. La probabilité d'observer g_i sur l'élément de détection i sera liée à son espérance par la relation 2.6 :

$$P(g_i) = \frac{E[g_i]^{g_i} e^{-E[g_i]}}{g_i!} \tag{2.6}$$

L'espérance $E[g_i]$ sera aussi affectée d'erreurs de mesures, ou biais, liés à l'atténuation par les tissus, à la contribution des coïncidences parasites et aux sensibilité et résolution spatiale limitées du système. La majorité de ces effets peut être corrigée (voir le paragraphe 2.5). En revanche, la résolution spatiale reste intrinsèquement limitée par la physique du signal mesuré (parcours du positon, acolinéarité des photons d'annihilation), les caractéristiques des détecteurs (effets de parallaxe) et la géométrie du tomographe.

En supposant que les effets sont modélisables par une opération de convolution de la source par des fonctions gaussiennes indépendantes, la Fonction de Dispersion du Point (FDP) peut être approchée par une fonction gaussienne et les LMH sommées en quadrature. Ainsi, la résolution spatiale intrinsèque Γ au centre du champ de vue d'un tomographe de géométrie cylindrique de diamètre D composé de cristaux dont la face intérieure au cylindre est un carré de côté d et une source de fluor 18 sera :

$$\Gamma = \sqrt{\Delta_{nc}^2 + \Delta_{pos}^2 + \Delta_{det}^2}$$

où Δ_{nc}, Δ_{pos} , Δ_{det} sont les LMH associées aux effets d'acolinéarité, de parcours du positon et valent approximativement (la source placée à proximité du centre du champ de vue) :

$$\begin{aligned} \Delta_{nc} &\simeq \tan(0.25\,\mathrm{deg}) \times 0.5 \times D \\ \Delta_{pos} &\simeq 0.102 \text{ mm pour le fluor 18} \\ \Delta_{det} &\simeq \frac{d}{2} \end{aligned}$$

ce qui conduit à une résolution spatiale minimum de 2.7 mm environ pour D=80 cm et d=4 mm.

L'échantillonnage non régulier de l'espace par les TDRs implique que la résolution spatiale dépend de la position de la source dans le champ de vue, et de la direction radiale, tangentielle ou axiale dans laquelle elle est mesurée. Elle est dite non stationnaire et non isotrope.

2.3.4 Stockage des événements

A ce stade, nous pouvons présenter un premier modèle de la mesure. Dans le paragraphe ci-dessous, nous omettons l'atténuation, que nous introduisons au paragraphe 2.3.5.

Modèle de la mesure

Notons f une fonction continue de $\mathbb{R}^3$ représentant la concentration d'activité dans l'objet à imager et g les données mesurées par le tomographe, supposé linéaire. Nous considérons ici que f et g sont des fonctions déterministes. Si on néglige le parcours du positon, l'acolinéarité des photons, et la sensibilité limitée du tomographe, le signal détecté par une paire de cristaux (C_1, C_2) est l'intégrale volumique de f suivant le parallélépipède formé par les deux cristaux. Si, de plus, nous supposons que les photons d'annihilation ont été émis le long de la droite joignant les centres des faces des cristaux, notés X_1 et X_2, la projection se réduit à une intégrale linéique et le TDR est appelé Ligne De Réponse (LDR). Ce modèle est appelé le modèle ligne-intégrale.

Soit $\mathcal{B} = (O, \mathbf{u}_x, \mathbf{u}_y, \mathbf{u}_z)$ une base orthonormale de l'espace telle que l'axe $(O, \mathbf{u}_z)$ est confondu avec l'axe du tomographe et $\mathbf{u} = \frac{\overrightarrow{X_1X_2}}{\|\overrightarrow{X_1X_2}\|}$ un vecteur directeur de (X_1X_2). On définit une nouvelle base $\mathcal{B}'' = (O, \mathbf{u}_{x''}, \mathbf{u}_{y''}, \mathbf{u}_{z''})$ par rotations successives de $\mathcal{B}$ autour de $\mathbf{u}_z$ et $\mathbf{u}_{x'}$ d'angle azimutal $\phi \in [-\frac{\pi}{2}, +\frac{\pi}{2}]$ et copolaire $\theta \in [-\Theta_{max}, +\Theta_{max}]$ de sorte que $\mathbf{u}_{y''} = \mathbf{u}$ (figure 2.10). La matrice de passage de $\mathcal{B}$ à $\mathcal{B}''$, notée $R_{\phi,\theta}$, est donnée par l'expression 2.7 et $\mathbf{u}$ est alors paramétré par les angles ϕ et θ. Nous noterons ce vecteur $\mathbf{u}(\phi, \theta)$.

$$R_{\phi,\theta} \equiv \begin{pmatrix} \cos\phi & \sin\phi & 0 \\ -\cos\theta\sin\phi & \cos\theta\cos\phi & \sin\theta \\ \sin\theta\sin\phi & -\sin\theta\cos\phi & \cos\theta \end{pmatrix} \tag{2.7}$$

Soit $\mathbf{s} = (s_{x''}, s_{z''})$ la projection de (X_1, X_2) dans le plan $(0, \mathbf{u}_{x''}, \mathbf{u}_{z''})$. La projection de f suivant (X_1, X_2) peut s'écrire :

$$p(\mathbf{s}, \mathbf{u}(\phi, \theta)) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(\mathbf{s} + \lambda\mathbf{u}(\phi, \theta))d\lambda \ , \ \mathbf{s} \in \mathbf{u}(\phi, \theta)^{\perp} \tag{2.8}$$

correspondant à la transformée en rayons X de f selon (X_1X_2).

Lorsque $\theta = 0$, cette expression se réduit à :

$$p(\mathbf{s}, \mathbf{u}(\phi, 0)) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(s_{x''}(cos\phi\mathbf{u}_x + sin\phi\mathbf{u}_y) + s_{z''}\mathbf{u}_z) + \lambda(-sin\phi\mathbf{u}_x + cos\phi\mathbf{u}_y)d\lambda \tag{2.9}$$

Il s'agit de la projection dans un plan transaxial (ou plan droit) situé à une distance signée $s_{z''}$ du centre du tomographe et correspondant à la transformée de Radon 2D de f selon la droite de vecteur directeur $\mathbf{u}(\phi, 0)$ localisée à une distance $s_{x''}$ de l'axe du tomographe (figure 2.11).

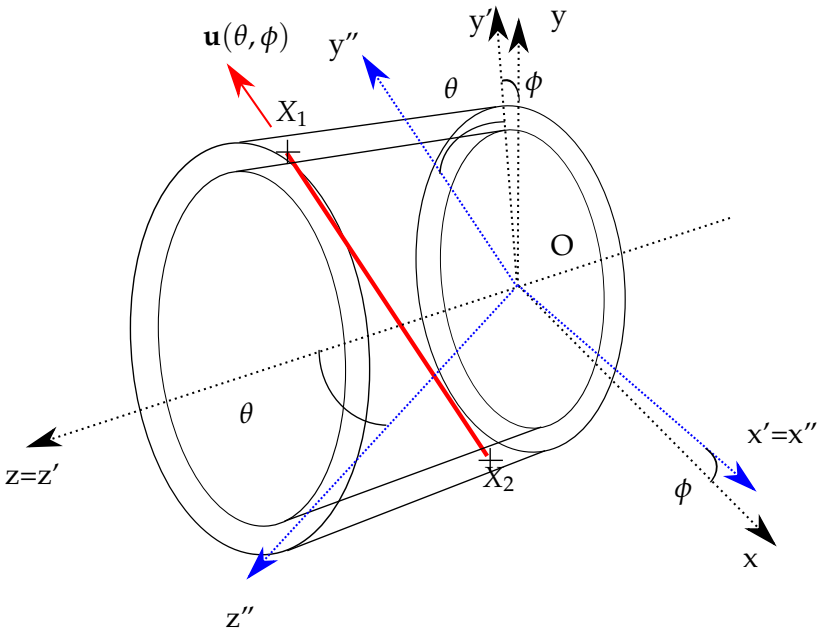


FIGURE 2.10 – *Paramétrage 3D d'une ligne de réponse.*

Le sinogramme

Suivant le modèle ligne-intégrale ci-dessus, les événements sont généralement stockés sous forme de projections parallèles à $\mathbf{u}$ et indexées par $\mathbf{s} = (x'', z'')$, ϕ et θ. Les projections d'un point localisé en (x_0, y_0, z_0) ainsi stockées vaudront 1 pour :

$$\begin{pmatrix} x'' \\ \lambda \\ z'' \end{pmatrix} = R_{\phi,\theta} \begin{pmatrix} x_0 \\ y_0 \\ z_0 \end{pmatrix}$$

Ainsi, à $\mathbf{s}$ et θ constants, x'' et z'' sont des combinaisons linéaires de $\cos\phi$ et $\sin\phi$. Le sinogramme d'un point est donc une sinusoïde, d'où le terme de sinogramme.

Une variante de ce mode de stockage consiste à indexer la projection par ses coordonnées x', z', ϕ et θ dans la base non orthogonale $(0, \mathbf{u}_{x'}, \mathbf{u}_z, \mathbf{u}(\phi, \theta))$. On appelle ce format un sinogramme oblique. x' et z sont appelées coordonnées radiales et axiales de la LDR et les plans de projections de mêmes coordonnées θ et z' sont appelés plans obliques dont une représentation est donnée sur la figure 2.12.

Trois coordonnées, par exemple x',z et ϕ, suffisent à parcourir l'espace. Les données sont dites suffisantes. L'introduction du paramètre θ ajoute des données non nécessaires à la reconstruction mais réduit le bruit. Les données sont dites redondantes. En revanche, la longueur finie du tomographe induit une troncature des données d'autant plus sévère que y'' et θ sont grands.

Dans un format sinogramme classique, les projections sont interpolées radialement afin d'échantillonner uniformément l'espace. Cela induit une perte de résolution et modifie la nature du bruit dans les données. Par opposition, nous appellerons sinogramme brut un format sinogramme pour lequel aucune interpolation radiale n'est effectuée.

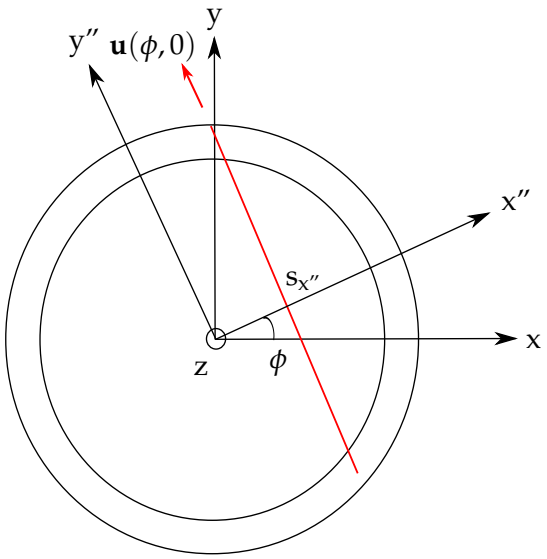


FIGURE 2.11 – *Paramétrage 2D d'une ligne de réponse.*

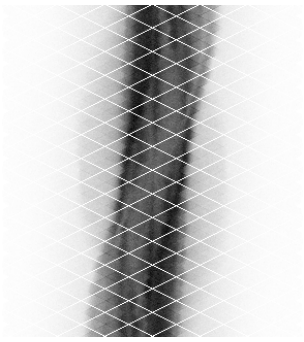


FIGURE 2.12 – *Plan oblique d'un sinogramme (les positions radiale x'' et azimutale ϕ varient respectivement horizontalement et verticalement).*

Format mode liste

Le format mode liste est un mode de stockage des coïncidences sous forme de liste contenant les coordonnées des détecteurs et les informations d'énergie et de temps associées à chaque coïncidence. C'est un format qui permet de gagner en efficacité de stockage lorsque le nombre de coïncidences est relativement faible et de conserver l'information temporelle, ce qui peut être utile quand on veut mesurer le temps de vol ou synchroniser les données aux mouvements respiratoires et cardiaques. De plus, ce format conserve la nature du bruit dans les données puisqu'aucune interpolation n'est faite.

2.3.5 Mesure de l'atténuation

Afin de prendre en compte l'atténuation par les tissus, il est nécessaire de disposer d'une carte des coefficients d'atténuation à 511 keV. Ces coefficients sont mesurés au moyen d'une acquisition en transmission. Nous explicitons ici les moyens de réaliser ces acquisitions et verrons au paragraphe 2.5 comment utiliser ces données. Avant que les systèmes hybrides TEP-TDM et TEP-IRM ne soient commercialisés, la mesure d'atténuation se faisait le plus souvent

au moyen d'une source externe de germanium 68 émettrice de positons ou de césium 137 émettrice de photons à 662 keV. Deux acquisitions étaient alors réalisées : la première sans et la deuxième avec le patient. Pour chaque LDR un facteur correctif égal au rapport du nombre de coïncidences entre les deux acquisitions est calculé. Le logarithme de ce rapport donne le facteur multiplicatif décrivant l'impact de l'atténuation sur la LDR.

Les acquisitions TDM réalisées en même temps que les acquisitions TEP dans les systèmes hybrides TEP-TDM fournissent un moyen direct de mesurer de l'atténuation par les tissus. L'acquisition TDM fournit les coefficients d'atténuation d'un faisceau de rayons X à environ 70 keV exprimés en unités Hounsfield $HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}}$. Les images sont converties en coefficients à 511 keV à l'aide d'une relation bilinéaire entre les coefficients aux différentes énergies (Kinahan *et al.* 1998).

Les nouveaux systèmes hybrides TEP-IRM actuellement commercialisés nécessitent d'adapter la mesure de l'atténuation puisqu'il n'existe pas de conversion directe entre le signal mesuré par l'IRM et les coefficients d'atténuation à 511 keV.

2.4 Reconstruction tomographique

Le calcul des positions des annihilations à partir des projections mesurées se fait à l'aide d'un logiciel de reconstruction tomographique. Les positions d'annihilation sont représentées sous forme d'images tridimensionnelles, composées généralement de voxels (de l'anglais VOlumetric ELements par analogie avec le terme PIcture ELement ou pixel en deux dimensions). Ainsi, après correction de la décroissance radioactive et du parcours du positon (voir le paragraphe 2.5), ces programmes permettent d'estimer la distribution du radiotraceur au moment de l'acquisition. Le problème de reconstruction tomographique est une branche des mathématiques appliquées très vaste dont nous synthétisons ci-dessous les applications en TEP. Pour plus de détails, le lecteur pourra se référer aux ouvrages de Defrise *et al.* (2005) et Grangeat (2009).

2.4.1 Un problème inverse mal posé

Reconstruction analytique

On distingue deux classes de méthodes de reconstruction tomographique : les méthodes analytiques, formulées dans un cadre continu et les méthodes discrètes. Les hypothèses sur lesquelles reposent les méthodes analytiques sont celles définies au paragraphe 2.3 : f et g sont supposées continues et déterministes, et on considère un modèle ligne-intégrale pour les projections.

Historiquement, les méthodes analytiques étaient utilisées avec des données acquises en mode 2D ou, afin d'augmenter le nombre de coïncidences, en autorisant une faible variation angulaire et en ré-échantillonnant les données par des méthodes de ré-échantillonnage en plans droits par exemple (méthode Single Slice ReBinning, FOurier REbining). Ainsi, les premières méthodes analytiques consistaient à inverser la transformé de Radon 2D (équation 2.9). Dans la suite de ce paragraphe, z est fixé et on notera simplement f_z et p_z les fonctions $(x, y) \to f(x\mathbf{u}_x + y\mathbf{u}_y + z\mathbf{u}_z)$ et $(x'', \phi) \to p(x''\mathbf{u}_{x''} + z\mathbf{u}_z, \mathbf{u}(0, \phi))$.

Les reconstructions par rétroprojection filtrée reposent sur le théorème de la coupe centrale. Si on note F et P la transformée de Fourier 2D de f_z et la transformée de Fourier 1D de p_z selon la première variable :

$$\begin{aligned} P(\nu_{x'}, \phi) &= \int_{-\infty}^{+\infty} p_z(x', \phi) e^{-i2\pi x' \nu_{x'}} dx' \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f_z(x', y') e^{-i2\pi (x' \nu_{x'})} dx' dy' \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f_z(x', y') e^{-i2\pi (x cos\phi + y sin\phi) \nu_{x'}} dx' dy' \\ &= F(\nu_{x'} cos\phi, \nu_{x'} sin\phi) \end{aligned}$$

Ainsi, le théorème de la coupe centrale énonce que la transformée 1D des projections selon un angle ϕ est égale à la section de la transformée 2D de f_z passant par l'origine et d'angle ϕ.

Une inversion de la transformée de Fourier par une méthode de type transformée de Fourier rapide nécessite cependant un échantillonnage régulier des paramètres. Ceci peut être fait en exprimant ν_x et ν_y selon des coordonnées polaires ν et ϕ : $\nu_x = \nu \cos\phi$ et $\nu_y = \nu \sin\phi$. Une expression de f_z peut alors être dérivée :

$$\begin{aligned} f_z(x, y) &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\nu_x, \nu_y) e^{i2\pi (x\nu_x + y\nu_y)} d\nu_x d\nu_y \\ &= \int_{0}^{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\nu cos\phi, \nu sin\phi) e^{i2\pi (x\nu \cos\phi + y\nu \sin\phi)} \nu d\nu d\phi \\ &= \int_{0}^{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} P(\nu_{x'}, \phi) e^{i2\pi (\nu x')} |\nu| d\nu d\phi \\ &= \int_{0}^{\pi} p_z(x', \phi) * h(x') d\phi \text{ avec } h(x') = \int_{-\infty}^{+\infty} |\nu| e^{2\pi i x' \nu} d\nu \end{aligned}$$

où * est le produit de convolution selon la variable x'. Cette opération s'appelle une rétroprojection filtrée, Filtered BackProjection en anglais (FBP), puisqu'elle somme les contributions pour tous les angles des projections préalablement filtrées. Le bruit haute fréquence est amplifié par le filtre rampe h, mettant en évidence le caractère mal posé du problème. Un filtrage supplémentaire est donc généralement réalisé à l'aide d'une fenêtre d'apodisation (par exemple filtre de Hamming en 2D).

En pratique, les projections sont mesurées selon des variables x' et ϕ échantillonnées selon un maillage irrégulier en x', comme le montre la figure 2.9. Les projections sont d'abord filtrées avec une convolution discrète par le filtre h préalablement échantillonné sur le même maillage. Puis elles sont interpolées sur un maillage régulier en x'. Si f est représentée par une image échantillonnée régulièrement en x et en y, l'élément pour chacune des valeurs désormais prises par $x' = xcos\phi + ysin\phi$ est égal à la somme des projections sur tous les échantillons de ϕ.

Le théorème de la coupe centrale et la rétroprojection filtrée sont généralisables en 3D par l'opération $f(\mathbf{r}) = \int_{\Omega} \int_{\mathbf{u}^{\perp}} p(\mathbf{s}', \mathbf{u}) h(\mathbf{s} - \mathbf{s}', \mathbf{u}) d\mathbf{s}' d\mathbf{u}$ où h est, par exemple, le filtre de Colsher. L'intégration se fait alors sur toutes les directions $\mathbf{u} \in \Omega$ telles que le plan perpendiculaire à $\mathbf{u}$ contient des données complètes (ce sont les conditions de Orlov). Les plans pour lesquels les données sont

incomplètes peuvent être reconstruits en estimant les données manquantes à partir d'une reconstruction des plans droits reprojetée dans l'espace des sinogrammes. Cet algorithme est appelé reprojection (Kinahan et Rogers 1989).

Méthodes discrètes

Les méthodes analytiques ont l'inconvénient de poser des hypothèses fortes sur la nature des données et la géométrie du système. A l'inverse, les méthodes discrètes permettent une représentation plus flexible de l'acquisition grâce à une formulation générique sous forme matricielle :

$$\mathbf{g} = \mathbf{H}\mathbf{f} \tag{2.10}$$

où $\mathbf{f}$ et $\mathbf{g}$ sont les formulations discrètes de la distribution du traceur f et des projections p. Ce sont des vecteurs aléatoires de dimensions respectivement égales au nombre de voxels dans l'image n et au nombre d'éléments de projections m. $\mathbf{H}$ est la réponse impulsionnelle du tomographe de dimension $m \times n$. Un élément $h_{i,j}$ de $\mathbf{H}$ peut être vu comme la probabilité qu'une annihilation ayant eu lieu dans un voxel j donne lieu à un signal détecté par le détecteur élémentaire i. Le problème consiste alors à retrouver $\mathbf{f}$ connaissant $\mathbf{g}$.

Ce problème inverse peut être résolu avec les méthodes algébriques, négligeant alors la nature stochastique du signal. Cependant, la matrice $\mathbf{H}$ n'est généralement pas carrée donc n'est pas inversible. Une solution consisterait à employer la solution inverse généralisée mais la nature bruitée des données rend la solution très instable mettant de nouveau en évidence le caractère mal posé du problème. On cherche donc généralement à résoudre un problème d'optimisation dont le principe est de minimiser itérativement une fonction de coût. Parmi ces techniques d'optimisation, figurent les techniques algébriques pures, ne faisant aucune hypothèse sur la nature du bruit dans les données, comme les méthodes ART et SIRT. Les méthodes statistiques à l'inverse comprennent un modèle de bruit et consistent généralement à maximiser la probabilité a posteriori.

D'après le théorème de Bayes, la probabilité a posteriori de $\mathbf{f}$ sachant qu'on observe $\mathbf{g}$, notée $P(\mathbf{f}|\mathbf{g})$, est liée à la fonction de vraisemblance $P(\mathbf{g}|\mathbf{f})$ et aux probabilités marginales $\mathrm{P}(\mathbf{f})$ et $P(\mathbf{g})$ par la relation :

$$P(\mathbf{f}|\mathbf{g}) = \frac{P(\mathbf{g}|\mathbf{f})P(\mathbf{f})}{P(\mathbf{g})}$$

Si on suppose que $\mathbf{f}$ est déterministe et que $P(\mathbf{g})$ suit une distribution uniforme, alors maximiser $P(\mathbf{f}|\mathbf{g})$ revient à maximiser la fonction de vraisemblance de $\mathbf{f}$ sachant qu'on observe $\mathbf{g}$, ou de façon équivalente la log-vraisemblance :

$$\mathcal{L}(\mathbf{f}) \equiv log(P(\mathbf{g}|\mathbf{f}))$$

Le critère des moindres carrés et des moindres carrés pondérés sont des cas particuliers de maximisation de la vraisemblance lorsque le bruit est supposé gaussien et les algorithmes à base de gradient produisent des solutions minimisant ces critères. L'approximation gaussienne n'est pas toujours une bonne approximation pour la TE et on préfère un modèle de distribution selon une loi de Poisson.

2.4.2 Maximisation de l'espérance

Algorithme de maximisation de l'espérance

L'algorithme maximisation de l'espérance, Expectation Maximization en anglais (EM) est un algorithme itératif proposé par Dempster *et al.* (1977) permettant de trouver le maximum de vraisemblance. Il a été appliqué à la TE par Shepp et Vardi (1982) et repose sur l'usage d'une variable aléatoire intermédiaire $\mathbf{s} = (s_{ij})$ suivant une loi de Poisson et représentant le nombre total d'émissions dans le voxel i détectées par l'élément de détection j dont l'espérance vaut $E[s_{i,j}] = h_{ij}f_j$:

$$P(\mathbf{s}|\mathbf{f}) = \prod_{i,j} \frac{E[s_{i,j}]^{s_{i,j}} e^{-E[s_{i,j}]}}{s_{i,j}!} \text{ avec } E[s_{i,j}] = h_{ij}f_j$$

L'algorithme EM consiste à maximiser l'espérance de $\mathcal{L}(\mathbf{f}) \equiv log(P(\mathbf{s}|\mathbf{f})$ sachant qu'on observe $\mathbf{g}$, par l'expression itérative :

$$\mathbf{f}^{(n+1)} = Argmax Q(\mathbf{f}, \mathbf{f}^{(n)})$$
$$Q(\mathbf{f}, \mathbf{f}^{(n)}) = E\left[\mathcal{L}(\mathbf{f})|\mathbf{g}, \mathbf{f}^{(n)}\right]$$

$$Q(\mathbf{f}, \mathbf{f}^{(n)}) = \sum_{i,j} p_{ij} log(h_{ij}f_j) - h_{ij}f_j - E[log(s_{ij}!|\mathbf{g}, \mathbf{f}^{(n)})]$$
$$\text{avec } p_{ij} \equiv E[s_{i,j}|\mathbf{g}, \mathbf{f}^{(n)}] = \frac{h_{ij}f_j^{(n)}}{\sum_k h_{ik}f_k^{(n)}} g_i$$

$\mathbf{f}^{(n+1)}$ est ensuite obtenue simplement en annulant la dérivée de Q :

$$\frac{\partial Q(\mathbf{f}, \mathbf{f}^{(n)})}{\partial f_j} = \sum_i \frac{p_{ij}}{f_j} - h_{ij}$$
$$f_j^{(n+1)} = \frac{f_j^{(n)}}{\sum_i h_{ij}} \sum_i h_{ij} \frac{g_i}{\sum_k h_{ik}f_k^{(n)}}$$

ou de façon synthétique :

$$\mathbf{f}^{(n+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(n)}}{\mathbf{H}^t\mathbf{1}} \mathbf{H}^t \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{H}\mathbf{f}^{(n)}} \tag{2.11}$$

où les opérations de multiplications et divisions vectorielles se font point à point et les étapes de multiplications par $\mathbf{H}$ (projection) et $\mathbf{H}^t$ (rétroprojection) sont des multiplications matricielles classiques. $\mathbf{f}^{(n)}$ est initialisée arbitrairement. Outre la tomographie, cet algorithme est utilisé dans de nombreux domaines : classification de données, apprentissage automatique, vision artificielle.

Accélération par sous-ensembles

L'algorithme maximisation de l'espérance par sous-ensembles ordonnés, Ordered Subset Expectation Maximization en anglais (OSEM) est une méthode introduite par (Hudson et Larkin 1994), utilisée principalement en imagerie médicale. Elle consiste à réaliser les opérations de projection et rétroprojection sur S sous-ensembles E_s, $s \in [1, ..., S]$ selon l'algorithme :

$$f_j^{(n,s+1)} = \frac{f_j^{(n,s)}}{\sum_{i \in E_s} h_{ij}} \sum_{i \in E_s} h_{ij} \frac{g_i}{\sum_k h_{ik} f_k^{(n,s)}}$$
$$f_j^{(n+1,1)} = \frac{f_j^{(n,S)}}{\sum_{i \in E_S} h_{ij}} \sum_{i \in E_S} h_{ij} \frac{g_i}{\sum_k h_{ik} f_k^{(n,S)}} \quad (2.12)$$

où $f_j^{(n,s)}$ est l'élément j de l'estimée de $\mathbf{f}$ au sous-ensemble s de l'itération n.

Alors que l'algorithme EM converge vers le maximum de vraisemblance, l'algorithme OSEM n'est en général pas convergent. Une possibilité est alors d'inclure un paramètre de relaxation et de restreindre le nombre de sous-ensembles à être égal au nombre de projections. La convergence de cette méthode appelée Row Action Maximum Likelihood Algorithm en anglais (RAMLA) a été démontrée (Browne et De Pierro 1996).

Matrice système

La mise en œuvre de l'algorithme ci dessus nécessite de disposer de la matrice $\mathbf{H}$, modélisant la réponse du tomographe. Cette matrice est de taille $m \times n$, m étant le nombre de projections et n le nombre de voxels dans l'image. Elle peut être calculée une fois pour toute et stockée ou calculée à la volée pendant la reconstruction. La deuxième approche est généralement employée. Le choix de cette matrice est crucial puisque son réalisme détermine la qualité de la reconstruction de même que le temps de calcul. Les techniques les plus simples consistent à utiliser une opération de projection géométrique du voxel j vers l'élément de détection i. Deux stratégies sont possibles pour définir le projecteur géométrique : l'approche orientée voxel, où la projection du voxel sur le détecteur est calculée et les approches par lancer de rayon, où le détecteur est projeté sur l'objet. La probabilité h_{ij} est dans ce cas calculée comme l'intégrale de l'intersection entre la droite joignant les centres des faces des cristaux et le voxel (Siddon 1985). Des modèles plus élaborés de $\mathbf{H}$ sont disponibles sur les systèmes récents et reposent sur les techniques de modélisation de la résolution. Nous les présenterons au paragraphe 5.3.

2.5 Images TEP quantitatives

Le terme quantification est employé pour désigner l'extraction de valeurs numériques interprétables par l'observateur. Il s'agit donc dans un premier temps de produire des images dont les pixels représentent une quantité d'activité absolue, exprimée par exemple en Bq par unité de volume. L'étape ultime consistera en l'extraction de paramètres physiologiques comme la perfusion sanguine. Cette étape dépend essentiellement de la tâche applicative et nous nous limiterons dans ce paragraphe aux stratégies permettant de produire

des images reflétant une activité absolue. Pour avoir un aperçu des méthodes employées selon la tâche applicative, le lecteur pourra consulter l'ouvrage de Zaidi *et al.* (2006). Nous présenterons les méthodes d'analyse quantitative des images dans le contexte de l'évaluation de l'atteinte athéromateuse dans les chapitres 3 à 5 de ce manuscrit.

2.5.1 Correction d'atténuation

Comme nous l'avons vu au paragraphe 2.3.5, les photons subissent un phénomène d'atténuation variable suivant la quantité de matière traversée de sorte que les photons émis en surface d'un milieu sont détectés en quantité plus importante que les photons émis au centre de l'objet, faisant apparaître artificiellement un contraste dans les régions homogènes. Pour une LDR donnée, l'atténuation subie par les photons ne dépend pas des lieux d'annihilation. En effet, une coïncidence est détectée si aucun des deux photons d'annihilation n'a interagi avec la matière. En négligeant les variations de sensibilité des détecteurs, le nombre $N(C_i, C_j)$ de coïncidences détectées par des cristaux C_i et C_j de coordonnées x_i et x_j issues de N_0 annihilations en x_0 vaudra :

$$\begin{aligned} N(C_i, C_j) &= N_0 e^{+\int_{x_0}^{x_i} \mu(x)dx} e^{-\int_{x_0}^{x_j} \mu(x)dx} \\ &= N_0 e^{-\int_{x_i}^{x_j} \mu(x)dx} \end{aligned}$$

Ainsi, comme nous l'avons vu au paragraphe 2.2, le nombre de coïncidences vraies détectées provenant d'une distribution homogène est réduit de 24% lorsque l'épaisseur du médium traversé (composé d'eau) vaut 3 cm tandis que moins de 6% des photons traversent 30 cm de ce médium. Pour chaque paire de détecteurs (C_i, C_j), une fois déterminés les coefficients d'atténuation, ceux ci pourront être utilisés pour compenser les valeurs mesurées de l'atténuation, en multipliant la valeur mesurée par l'inverse du facteur d'atténuation affectant la LDR ou en les intégrant à la matrice système (paragraphe 2.4.2). Le problème revient donc à utiliser une carte de coefficients d'atténuation à 511 keV, généralement fournie par une acquisition en transmission (voir le paragraphe 2.3.5) bien qu'il existe des méthodes approximatives de calcul simultané ou séquentiel des coefficients d'atténuation et de la distribution d'activité sans données complémentaires (Zaidi et Hasegawa 2006).

2.5.2 Correction des coïncidences fortuites, diffusées, multiples

Si on néglige la contribution des coïncidences vraies et diffusées, les coïncidences fortuites R_{ij} détectées par une paire de cristaux données (C_i, C_j) pendant une fenêtre temporelle de longueur τ peuvent être estimées en fonction des taux d'événements simples $(r_i(t), r_j(t))$ des deux cristaux et de la largeur de la fenêtre par l'expression $R_{ij}(t) = 2\tau r_i(t) r_j(t)$. Cette expression est applicable lorsque le nombre de coïncidences vraies et diffusées est dominé par le nombre de coïncidences fortuites. Une première méthode de correction consiste donc à intégrer les taux d'événements simples sur la durée totale de l'acquisition où le nombre de coïncidences fortuites est généralement dominant et en déduire une expression moyenne égale à $2\tau S_i S_j$, S_i et S_j sont les taux d'événements simples des deux détecteurs. Une alternative permettant

de conserver la dynamique de ce taux consiste à déclencher une fenêtre retardée (après la fenêtre en coïncidence), lors de l'occurrence d'un événement simple, pendant laquelle les coïncidences détectées sont supposées être décorrélées temporellement, donc fortuites. Parmi les méthodes ci-dessus, la technique par fenêtre retardée est la plus exacte et la plus couramment employée (Meikle et Badawi 2005). En revanche, cette méthode fournit une estimée plus bruitée et impose de filtrer les données par lissage simple ou en appliquant des techniques de réduction de variance.

L'estimation des diffusés peut être réalisée en ajustant, simultanément ou après correction des fortuits, une fonction gaussienne ou polynômiale en dehors du patient dans l'espace des projections ou en convoluant les coïncidences mesurées avec un noyau dont les coefficients sont préalablement déterminés empiriquement. Les diffusés peuvent être estimés de façon potentiellement plus exacte (Meikle et Badawi 2005) par simulation à partir d'une première image de l'activité reconstruite corrigée de tous les effets sauf de la diffusion. La simulation peut être analytique, en utilisant la formule de Klein-Nishina, ou Monte-Carlo (MC).

Les coïncidences multiples sont généralement supprimées. Dans certains cas, il peut être avantageux de sélectionner une paire de photons, par exemple celle maximisant l'énergie totale déposée.

La contribution des coïncidences fortuites et diffusées aux coïncidences vraies est additive et une soustraction des estimées peut-être réalisée pour corriger de ses effets ou en les intégrant à la matrice système (paragraphe 2.4.2).

2.5.3 Normalisation

Les détecteurs élémentaires possèdent des sensibilités différentes liées aux variations d'efficacité des détecteurs simples, d'origine matérielle ou électronique et à la géométrie du tomographe. Les variations de sensibilité sont liées à l'angle solide du cristal mesuré au centre du tomographe. Plus l'angle solide sera réduit (position radiale en valeur absolue et angle copolaire élevés), plus la probabilité que l'interaction se produise dans un TDR adjacent au TDR dans lequel s'est réellement produite l'annihilation augmente. D'autre part, la réduction de l'angle solide réduit le volume couvert par les TDR et la sensibilité de la paire de détecteurs associée. Cet effet peut être prédit analytiquement et inclus dans la reconstruction.

La normalisation consiste à mesurer la réponse du système à un signal uniforme puis à corriger les coïncidences mesurées sur chaque élément de détection par application d'un facteur correctif multiplicatif η_{ij} égal au rapport du nombre de photons détectés en moyenne sur l'ensemble des éléments de détection sur le nombre de photons détectés par l'élément de détection (C_i, C_j). Ceci peut être fait à l'aide d'une acquisition de lignes sources rotatives ou de sources planaires à haute activité en incluant une correction analytique de la non uniformité de l'exposition des LDR. Cette méthode de normalisation directe a pour désavantage d'immobiliser le tomographe pendant une longue durée et de nécessiter l'utilisation d'une source très homogène à haute activité qui peut induire des temps morts, effets d'empilements et fractions de diffusés non réalistes. Une alternative consiste à décomposer les facteurs de normalisation η_{ij} en produit de facteurs $\eta_{ij} = \epsilon_i \epsilon_j g_{ij}$ où ϵ_i représente le facteur correctif

des hétérogénéités d'efficacité du détecteur i simples et g_{ij} représente les variations de sensibilité liées à l'interférence entre les deux détecteurs, d'origine géométrique (Cherry et Dahlbom 2006). Les coefficients ϵ_i sont calculés à partir de moyennes du nombre de coïncidences détectées sur un ensemble de LDR joignant le détecteur i à un ensemble de détecteurs opposés. Les facteurs géométriques sont calculés une seule fois à haute activité et sont supposés constants au cours du temps. De même que pour les autres corrections, les facteurs multiplicatifs peuvent être appliqués sur les sinogrammes ou pendant la reconstruction.

2.5.4 Temps mort et calibration

Le temps mort induit un biais de mesure dépendant de l'activité dans le champ de vue. Il peut être corrigé en mesurant le « temps de vie » du détecteur ou en ajustant sur les données un modèle associant deux types de réponses du détecteur lors d'un phénomène d'empilement. Dans un cas, le temps mort est prolongé, on parle de temps mort paralysable, dans l'autre il reste le même et l'événement est simplement ignoré. La correction du temps mort peut aussi être incluse dans l'étape de calibration.

Une fois que les différents effets ont été explicitement corrigés, les données reconstruites sont calibrées. Cette étape consiste à établir une table de correspondance donnant le taux de coïncidences détectées en fonction de l'activité. Ceci peut être fait simplement en réalisant plusieurs acquisitions d'une même source homogène d'activité connue qu'on laisse décroître. Enfin, l'activité au temps de l'injection pourra être retrouvée à partir de l'intégrale mesurée entre le temps de l'injection t_{inj} et le temps de fin d'acquisition $t_{inj} + \Delta t$ par la relation :

$$\int_{t_{inj}}^{t_{inj}+\Delta t} A(t)dt = A(t_{inj}) \int_{t_{inj}}^{t_{inj}+\Delta t} e^{-\lambda t}dt = A(t_{inj}) \frac{e^{-\lambda t_{inj}} - e^{-\lambda(t_{inj}+\Delta t)}}{\lambda}$$

2.5.5 Implémentation des corrections

D'après ce que nous venons de voir, l'opération de projection peut être considérée comme l'opération

$$\mathbf{f} \rightarrow \mathbf{ANHf} + \mathbf{s} + \mathbf{r} \tag{2.13}$$

où $\mathbf{A}$ et $\mathbf{N}$ sont les matrices d'atténuation et de normalisation, diagonales de taille $m \times m$, $\mathbf{H}$ est la matrice système et $\mathbf{s}$ et $\mathbf{r}$ sont les estimées des coïncidences fortuites et diffusées. Les mesures brutes $\mathbf{g} = \mathbf{ANHf} + \mathbf{s} + \mathbf{r}$ contiennent donc les coïncidences vraies, fortuites et diffusées. On pourra alors appliquer ces facteurs correctifs directement sur les données mesurées puis procéder à l'inversion par $\mathbf{H}$ de $\mathbf{A}^{-1}\mathbf{N}^{-1}(\mathbf{g} - \mathbf{s} - \mathbf{r})$. Cette façon de procéder a le désavantage de modifier les propriétés statistiques du signal. A l'inverse, on pourra conserver ces propriétés en intégrant le modèle de projection complet décrit par l'équation 2.13 dans l'algorithme. Il s'agira alors de remplacer l'opérateur de projection $\mathbf{f} \rightarrow \mathbf{Hf}$ dans l'équation 2.11 par l'opération 2.13 (Michel *et al.* 1998) soit :

$$\mathbf{f}^{(n+1)} = \frac{\mathbf{f}^{(n)}}{\mathbf{A}^t\mathbf{N}^t\mathbf{H}^t\mathbf{1}} \mathbf{A}^t\mathbf{N}^t\mathbf{H}^t \frac{\mathbf{g}}{\mathbf{ANHf}^{(n)} + \mathbf{s} + \mathbf{r}} \tag{2.14}$$

On dit que les opérations réalisées à gauche de **H** sont faites dans l'espace des projections, tandis que les opérations réalisées à droite de **H** sont faites dans l'espace image. L'opérateur **H** fait généralement l'hypothèse de projections suivant un modèle ligne-intégrale et la FDP est supposée parfaite. Les systèmes récents proposent d'inclure dans l'opérateur **H** la FDP, exprimée dans l'espace image ou dans l'espace des projections (Rahmim *et al.* 2013), afin d'améliorer son réalisme. Ces méthodes permettent d'améliorer significativement la résolution spatiale dans les images reconstruites (Panin *et al.* 2006). De la même manière, le parcours du positon peut être modélisé dans l'espace image (Rahmim *et al.* 2008).

2.5.6 Caractérisation des images reconstruites

La qualité des images, par nature stochastiques, est généralement définie en termes de biais et de variance. Le biais dans les images dépend de la résolution spatiale intrinsèque du système, de l'exactitude des corrections, de l'échantillonnage des images reconstruites et des propriétés de l'algorithme utilisé. Sans considérer les corrections appliquées (voir le paragraphe 2.5), les algorithmes analytiques présentés ici sont linéaires. Le biais est ainsi entièrement défini par leur fonction de réponse et sont indépendants de l'objet. A l'inverse, l'algorithme EM est non linéaire et le biais dépend de l'objet reconstruit. D'autre part, l'algorithme est souvent arrêté avant convergence, conduisant à des variations supplémentaires de résolution spatiale. La variance dans les images reconstruites est liée au faible nombre de coups par LDR (moins de 10 en conditions cliniques) et aux propriétés de l'algorithme. Avec EM, la variance est approximativement proportionnelle à l'image elle même. Compte tenu de la nature mal posée du problème de reconstruction, la variance diverge pour les nombres d'itérations élevés. Celle-ci doit être contrôlée de façon explicite (filtrage) ou implicite (arrêt des algorithmes itératifs après un nombre d'itérations fixe).

Synthèse et conclusion

Nous avons exposé dans ce chapitre les principes physiques et informatiques sur lesquels reposent la TEP. Nous avons vu que la distribution spatiale des positions d'annihilations des positons émis lors de la désintégration du radiotraceur était mesurable grâce à l'association d'un système de détection des projections et d'un algorithme de reconstruction. Nous avons montré qu'une mesure quantitative de cette distribution était possible mais celle-ci reste affectée d'un biais de mesure et d'une variabilité importante, causés par la résolution spatiale limitée du système d'acquisition et de reconstruction et par le bruit dans l'image. Ces erreurs peuvent significativement affecter les résultats et leur interprétation, en particulier sur des petites structures fonctionnelles comme les lésions athéromateuses.

Dans le chapitre suivant, nous proposons une analyse systématique de la littérature dédiée à l'interprétation quantitative des images TEP au Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([18F]-FDG) de l'athérosclérose afin d'identifier les paramètres d'imagerie, liés à l'acquisition, à la reconstruction et à l'analyse d'image, susceptibles d'induire des variations dans le signal mesuré indépendamment de changements d'origine physiopathologique.

Imagerie TEP-FDG de lésions athéromateuses : analyse de la littérature

3

Sommaire

3.1 Imagerie TEP-FDG de la plaque et effet de volume partiel . 51
3.2 Matériel et méthode 53
3.3 Résultats 54
3.3.1 Sélection des patients 54
3.3.2 Acquisitions 55
3.3.3 Reconstructions 55
3.3.4 Analyses 56
3.4 Discussion 60
Synthèse et conclusion 61

L'athérosclérose s'accompagne de processus inflammatoires détectables en Tomographie par Emission de Positons (TEP) au Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([18F]-FDG), de plus en plus étudiés. Cependant, la résolution spatiale limitée et la nature stochastique du signal affectent la fiabilité des mesures, potentiellement critiques pour l'interprétation et la comparaison des études.

Dans ce chapitre, nous proposons une analyse de la littérature dédiée afin d'identifier les protocoles d'imagerie TEP au [18F]-FDG de la plaque d'athérome chez l'homme. Nous identifions les méthodes d'acquisition, de reconstruction et de quantification, pouvant expliquer des différences dans le signal mesuré et caractérisons la variété des protocoles mis en oeuvre.

3.1 Imagerie TEP-FDG de la plaque et effet de volume partiel

Nous avons vu au chapitre 1 que l'inflammation, élément clé de l'athérothrombose, était détectable en Tomographie par Emission de Positons (TEP), notamment avec le traceur Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([18F]-FDG). Son utilisation courante en oncologie a permis la réalisation de nombreuses études ad hoc ou rétrospectives évaluant l'intensité de l'inflammation de la paroi artérielle à partir de ce type d'images chez des patients atteints d'athérosclérose (Rudd *et al.* 2009a, Orbay *et al.* 2013), d'artérite de Takayasu (Cheng *et al.* 2013), ou d'anérvysme aortique (Hope et Hope 2013). Une quantification fiable serait un atout considérable pour le diagnostic et le suivi thérapeutique mais reste incertaine compte tenu des faibles dimensions des lésions en regard de la résolution limitée des tomographes et du bruit présent dans les images.

En effet, lorsque la taille de la structure fonctionnelle dont on souhaite mesurer l'activité en Tomographie par Emission (TE) est faible devant de la résolution spatiale dans les images, pouvant atteindre plus 6 mm, les mesures d'activité sont biaisées (Erlandsson *et al.* 2012). En supposant une distribution du radiotraceur constante dans la région métabolique, l'amplitude du biais dépend de plusieurs paramètres dont les dimensions de la structure (volume, forme), le rapport de fixation par rapport à l'activité environnante, la résolution spatiale dans les images et l'indice quantitatif (concentration maximum, moyenne, ...) (Soret *et al.* 2007). Pour exemple, la figure 3.1 montre des fonctions $R(L)$, somme de fonctions porte de largeur L=2 à 12 mm et d'un fond constant conduisant à un contraste de 10 dans l'objet, convolués par une gaussienne h de 6 mm Largeur à Mi-Hauteur (LMH) modélisant la Fonction de Dispersion du Point (FDP) associée au tomographe et à la procédure de reconstruction. Si l'on considère le maximum d'intensité, identique pour les 3 fonctions $R(L)$, celui-ci est réduit de moins de 1 % lorsque L=12 mm, de 8% lorsque L=6 mm et de 50 % lorsque L=2 mm après convolution avec h. L'activité moyenne mesurée dans l'intervalle de définition de l'objet est affectée et est réduite de 11% lorsque L=12 mm, de 21% lorsque L=6 mm et de 52% lorsque L=2 mm.

L'erreur de mesure est de plus augmentée par l'échantillonnage des images reconstruites. Le biais résultant de ces deux phénomènes est appelé Effet de Volume Partiel (EVP). Son impact est problématique puisqu'il peut empêcher de détecter des lésions ou conduire à une sous-estimation de leur activité métabolique, particulièrement sévère lorsque les dimensions de la structure sont inférieures à trois fois la résolution spatiale du système (Rousset *et al.* 2007). Ainsi, les lésions dans la paroi vasculaire, pouvant mesurer moins de 2 mm d'épaisseurs, seront affectées de façon majeure par cet effet et seront particulièrement sensibles à la méthode de mesure et au bruit dans les données,

Il n'existe à ce jour aucun consensus pour une quantification efficace du [18F]-FDG dans la paroi artérielle. Concernant le protocole d'acquisition, Menezes *et al.* (2009) montrent qu'un délai augmenté par rapport aux protocoles suivis en oncologie n'apportait aucune amélioration significative du rapport signal à bruit. La méthode de reconstruction a été brièvement étudiée par Delso *et al.* (2011) au moyen d'acquisitions sur un fantôme physique composé d'inserts sphériques de 2.4 mm de diamètre dans un cylindre d'eau sans activité.

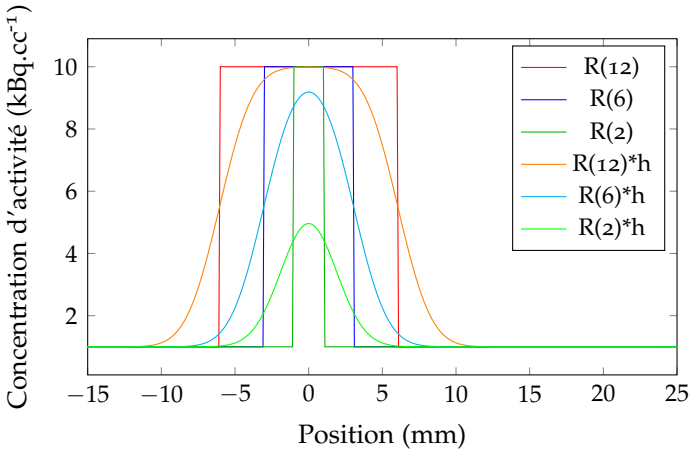


FIGURE 3.1 – *Fonctions R(L) de largeur L (mm) dans un fond constant convoluées avec une fonction gaussienne h de LMH=6 mm.*

Les auteurs ont comparé les reconstructions par rétroprojection filtrée, Filtered BackProjection en anglais (FBP) et maximisation de l'espérance par sous-ensembles ordonnés, Ordered Subset Expectation Maximization en anglais (OSEM) (4 itérations, 8 sous-ensembles), fait varier le côté des voxels reconstruits cubiques de 2.67 mm à 5.35 mm et étudié l'impact de l'application d'un post-filtrage 3D gaussien de 5 mm LMH, employé en routine clinique. Ils ont conclu que l'intensité maximale était indépendante de l'algorithme de reconstruction, que cette valeur variait beaucoup selon la taille du voxel reconstruit et le post-filtrage, et recommandait qu'aucun post-filtrage ne soit appliqué. Aucune quantification de ces effets n'a cependant été rapportée. Nous attendons de plus que le bruit dans les projections, le nombre d'itérations lorsque l'algorithme est itératif, et la procédure de quantification affectent ces recommandations.

La méthode de quantification a été étudiée par Burg *et al.* (2013) sur des simulations Monte-Carlo (MC) de vascularite, où des hyperfixations dans la paroi vasculaires (2 à 5 mm d'épaisseur) variant d'un facteur 1 à 16 par rapport au sang. Les auteurs ont comparé des rapports d'activité entre la lésion et le sang, Target to Blood Ratio en anglais (TBRs) dans les images reconstruites avec un algorithmes OSEM (3 itérations, 10 sous-ensembles, voxels de 2.25 mm x 2.25 mm x 2.81 mm) où la fixation dans la lésion a été calculée comme le maximum (TBR_{max}) et la moyenne (TBR_{mean}) des voxels à partir des régions métaboliques réelles. Ils concluent que l'indice TBR_{max} était moins biaisé que l'indice TBR_{mean}, lesquels valaient 76% et 30% du TBR réel.

Dans ce chapitre, nous exposons une revue des différentes méthodes d'acquisition, reconstruction et quantification actuellement pratiquées en imagerie TEP-FDG de la plaque d'athérome afin d'estimer ultérieurement (paragraphe 5.2) les erreurs et la variabilité de la mesure imputables à ces variations de protocoles.

3.2 Matériel et méthode

L'analyse de la littérature a été réalisée grâce au moteur de recherche PubMed [1] avec l'expression régulière

(fluorodeoxyglucose OR FDG) AND ather* AND (PET OR positron emission tomography) (3.1)

Les articles renvoyés par la requête ont été complétés manuellement par les références citées. Parmi les résultats obtenus, seules les études cliniques in vivo, excluant donc les études sur petit animal ou sur échantillons prélevés, et réalisées avant novembre 2013 ont été analysées. L'indication thérapeutique et le lit artériel concerné ont été relevés.

Nous avons ensuite systématiquement relevé les paramètres d'acquisition, de reconstruction et d'analyse reportés dans le tableau 3.1 et noté si ces informations étaient manquantes.

Acquisition	Reconstruction	Analyse
système d'acquisition	algorithme	grandeur mesurée
dose injectée massique	corrections (atténuation, diffusion)	définition du VOI
délai post-injection	résolution spatiale	calcul sur le VOI
durée d'acquisition	taille de voxel	corrections appliquées
	post-filtrage	valeurs
	nombre d'itérations (si itératif)	
	modélisation FDP (si itératif)	

Tableau 3.1 – *Paramètres systématiquement relevés dans les articles de l'étude*

Le protocole d'acquisition a été caractérisé par le système d'acquisition (modalités anatomiques complémentaires, nature hybride du système), la dose injectée D_i (MBq) rapportée au poids du patient W (kg), le délai post-injection ΔT_{pi} (min) et la durée d'acquisition ΔT_{acq} (min). Afin de caractériser le bruit présent dans les images, nous avons calculé un indice κ (MBq/kg.min) en relation avec le nombre de coïncidences détectées et défini par l'expression

$$\kappa = D_i \cdot e^{-\Delta T_{pi} \cdot ln(2)/\tau} \cdot \Delta T_{acq} \tag{3.2}$$

où τ est la demi vie du fluor 18. Lorsque seule la dose injectée totale moyenne était mentionnée, et puisque les valeurs individuelles n'étaient jamais données, cette dernière a été normalisée par un poids moyen de 70 kg.

Le protocole de reconstruction a été caractérisé par l'algorithme utilisé, les corrections appliquées (atténuation, diffusion), la résolution spatiale dans les images reconstruites, la taille des voxels et l'éventuelle application d'un post-filtrage. Dans le cas d'algorithme itératifs, nous avons également noté le nombre effectif d'itérations, calculé comme le nombre d'itérations multiplié par le nombre de sous-ensembles si la reconstruction était accélérée par l'algorithme OSEM. Enfin, toujours dans le cas des algorithmes itératifs, nous avons relevé l'éventuelle implémentation d'un recouvrement de résolution par l'incorporation d'un modèle de réponse impulsionnel du système dans l'algorithme de reconstruction.

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov

Le protocole de quantification a été caractérisé par la grandeur mesurée (concentration d'activité, rapport d'activités, ...), la définition du VOlume d'Intérêt (VOI) (taille, méthode de segmentation), le mode de calcul sur le VOI (voxel d'intensité maximum, moyenne des voxels, ...), ses valeurs (moyenne et écart type) sur l'ensemble des patients et enfin les éventuelles corrections appliquées à la mesure (correction d'EVP, méthodes de normalisation, ...).

3.3 Résultats

La recherche 3.1 effectuée sur le site PubMed a renvoyé 244 publications dont la figure 3.2 montre un histogramme par année de publication. Après sélection des études cliniques et ajout des références citées satisfaisant les mêmes critères, l'analyse a été réalisée sur 49 articles.

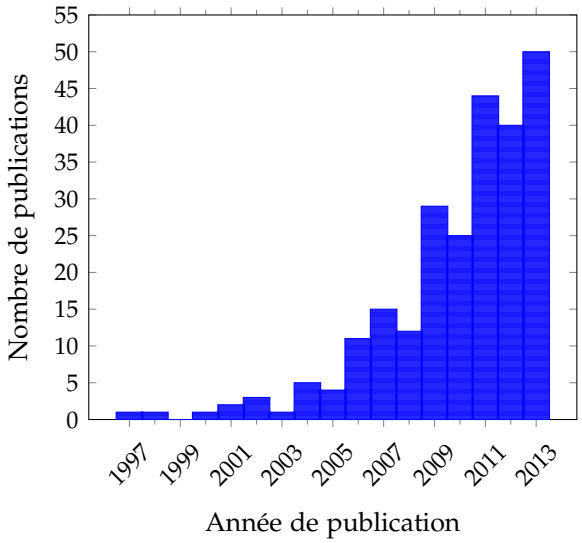


Figure 3.2 – *Nombre de publications renvoyées par la requête « (fluorodeoxyglucose OR FDG) AND (athero∗) & (PET OR positron emission tomography) » sur le site PubMed en fonction de l'année de publication.*

Nous synthétisons ci-après les paramètres d'acquisition, reconstruction et analyse relevés dans la littérature. La liste complète des lits artériels étudiés (tableau 3.2), des paramètres d'acquisition (tableau 3.3), de reconstruction (tableau 3.4) et d'analyse (tableaux 3.5 et 3.6) est donnée en fin de chapitre.

3.3.1 Sélection des patients

Les indications thérapeutiques et les lits artériels étudiés relevées pour chacun des 49 articles. Les études concernaient des études ad hoc sur patients sélectionnés pour leurs facteurs de risque cardio-vasculaires dans 34/49 cas (69%) et des études rétrospectives sur patients atteints de cancer dans 15/49 (31%) cas. Les artères considérées étaient principalement les artères carotides (42/49=86%), l'aorte (22/49=45%), puis les artères iliaques ou fémorales (8/49=16% et 6/49=12%), les artères coronaires (3/49=6%) ou sous-clavières (1/49=2%) (figure 3.3). Près de la moitié des articles (23/49=47%) ont analysé plus d'un vaisseau.

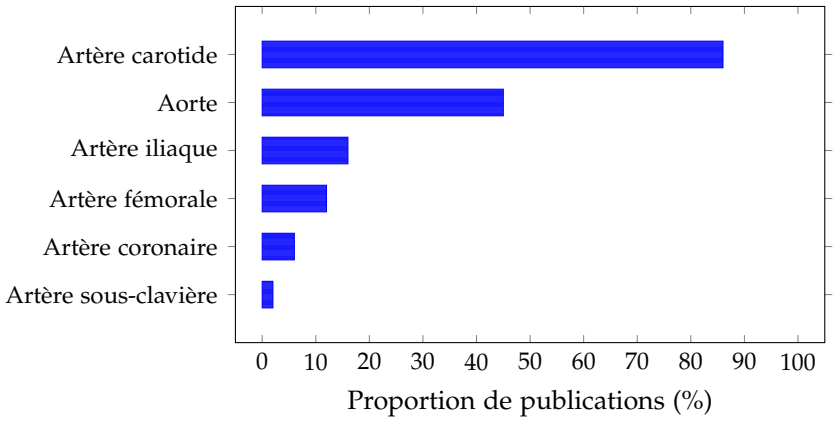


FIGURE 3.3 – *Fréquence des lits artériels étudiés dans la littérature dédiée.*

3.3.2 Acquisitions

Nous avons identifié 55 procédures d'acquisition, dont 53 suivant des protocoles différents (les protocoles sont considérés comme distincts si une information est manquante). Ces protocoles présentaient des variations dans la nature du système d'acquisition, la dose injectée massique, le délai post-injection ou la durée d'acquisition.

Six articles mentionnaient l'utilisation de 2 protocoles d'acquisition différents selon l'artère considérée ou le système d'acquisition. Sur l'ensemble des procédures, 42/55 (76%) ont été réalisées sur des systèmes hybrides TEP/TDM, parfois en combinaison avec des données IRM (4/42). Une seule étude a été réalisée sur un système TEP/IRM (Ripa *et al.* 2013). Des acquisitions de données TEP et anatomiques sur systèmes non hybrides TEP et TDM, TEP et IRM, ou TEP, TDM et IRM ont été réalisées dans respectivement 7/55 (13%), 2/55 (4%) et 3/55 (5%) cas.

La dose injectée massique variait de 2.52 MBq/kg à 10.57 MBq/kg. Le délai post-injection variait entre 45 et 190 minutes. La durée d'acquisition par position de lit variait entre 1 and 30 minutes. L'indice κ résultant, dont l'histogramme est donné sur la figure 3.4, était de 35.21 ± 27.20 MBq/kg.min (moyenne $\pm$ 1 écart type).

3.3.3 Reconstructions

Nous avons identifié 52 procédures de reconstruction, dont 51 suivant des méthodes différents (les méthodes sont considérés comme distinctes si une information est manquante). Ces méthodes présentaient des variations dans l'algorithme de reconstruction, les corrections appliquées (atténuation, diffusion), la taille des voxels et le nombre d'itérations effectives. Trois articles mentionnaient l'utilisation de 2 méthodes de reconstruction différentes selon l'artère considérée ou le système d'acquisition.

La figure 3.5a indique les algorithmes de reconstruction utilisés. Dans 9/52 cas (17%), la reconstruction utilisée était une rétroprojection filtrée. Dans 26/52 (50%) cas, l'algorithme était une maximisation itérative de la log-vraisemblance, avec l'utilisation des algorithmes OSEM (23/52=44%) et Row Action Maximum Likelihood Algorithm en anglais (RAMLA) (3/52=6%). 17/52 (33%) descriptions ne spécifaient pas la méthode de reconstruction.

La correction d'atténuation était explicitement mentionnée dans 41/52

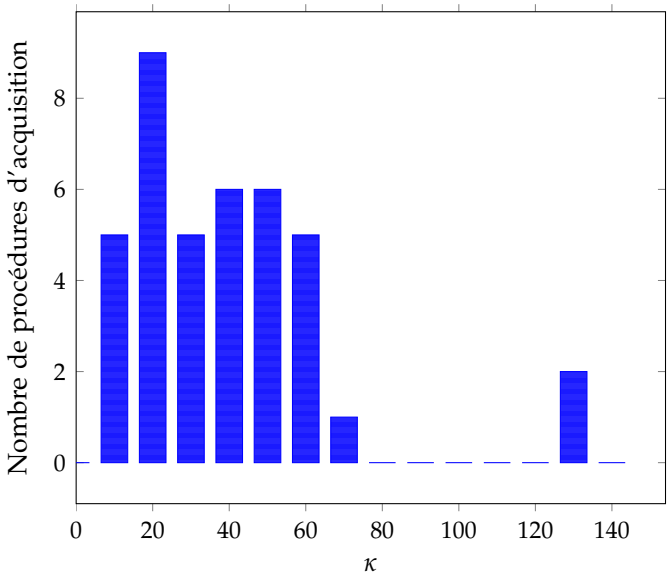


FIGURE 3.4 – *Histogramme des indices κ rapportés dans la littérature dédiée.*

(79%) cas. Un article a fait usage de données non corrigées (Paulmier *et al.* 2008). En revanche la correction de diffusion n'est mentionnée que dans 12/52 (23%) cas.

La résolution spatiale dans les images reconstruites est donnée dans 4/52 (8%) cas et variait de 5 à 6.8 mm LMH dans le plan transaxial, tandis que 7/52 (13%) donnaient la résolution spatiale intrinsèque (calculée indépendamment de la reconstruction selon les recommandations National Electrical Manufacturers Association (2001)). Aucune information concernant la résolution spatiale n'est donnée dans les 41/52 (79%) cas restants.

La figure 3.5b indique la taille des voxels dans le plan transaxial des images reconstruites, non mentionnée dans 36/52 (69%) procédures. Les voxels mesuraient dans un cas sur deux (8/52=15%) plus de 4 mm de côté. Dans une proportion équivalente (7/52=13%), les voxels mesuraient entre 2 et 4 mm de côté. Le volume des voxels variait de 0.001 mL (0.7 mm x 0.7 mm x 2.03 mm) (Ripa *et al.* 2013) à 0.079 mL (4.3 mm x 4.3 mm x 4.25 mm) (Menezes *et al.* 2010).

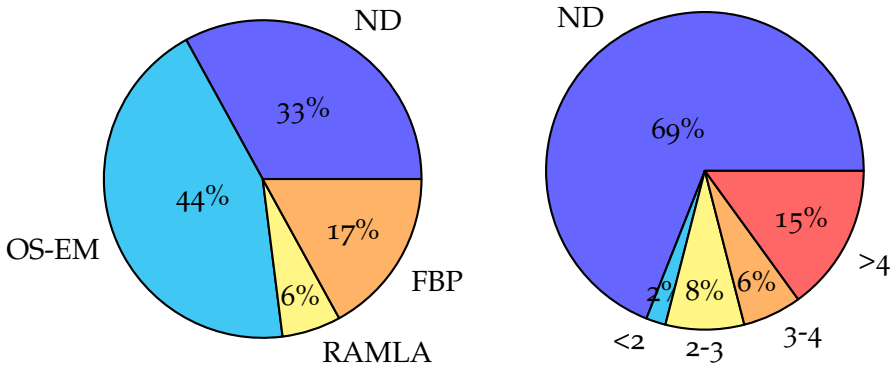
Un seul article (Ripa *et al.* 2013) mentionne explicitement un filtrage post-reconstruction de 2 mm LMH.

Lorsque un algorithme itératif de type OSEM était utilisé, 62 $\pm$ 30 (moyenne $\pm$ 1 écart-type) itérations effectives ont été réalisées, allant de 24 à 126 (voir l'histogramme sur la figure 3.6). 11/23 (48%) de ces études n'ont pas rapporté ce paramètre. Enfin, une modélisation de la FDP n'a été explicitement mentionnée que dans 2 articles (Ripa *et al.* 2013, Rogers *et al.* 2010).

3.3.4 Analyses

Grandeurs mesurées

Nous avons identifié 97 procédures de quantification, dont 36 suivant des méthodes différentes variant par l'indice mesuré et les corrections appliquées. Les méthodes étaient quantitatives et semi-quantitatives ou entièrement qualitatives dans respectivement 93/97 et 4/97 cas (Ben-Haim *et al.* 2004; 2006, Tatsumi *et al.* 2003, Paulmier *et al.* 2008).



(a) *algorithmes de reconstruction* (b) *tailles de voxel (mm)*

FIGURE 3.5 – *Algorithmes de reconstruction et tailles de voxel (dans le plan transaxial) employés pour la reconstruction des données dans la littérature dédiée (ND : Non Disponible).*

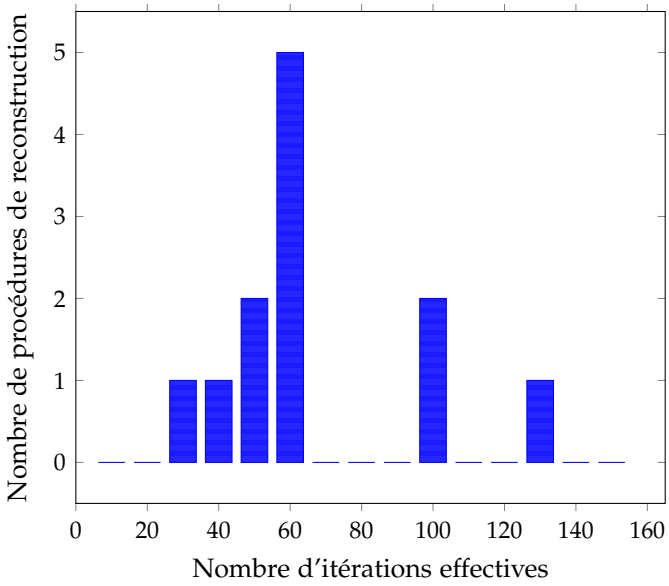


FIGURE 3.6 – *Histogramme du nombre d'itérations effectives des procédures de reconstruction itératives relevées dans la littérature dédiée.*

Les mesures quantitatives étaient réalisées majoritairement à l'aide de valeurs de fixation normalisées, Standardized Uptake Values en anglais (SUVs) (37/94=39%) et de TBRs (52/94=55%) (équations 3.3 et 3.4). Les SUV étaient calculés à partir de la concentration d'activité mesurée dans la lésion C_{mes}(lésion) (MBq.mL^{-1}) corrigée de la décroissance radioactive (équation 2.1a) divisée par la dose injectée D_i (MBq) rapportée au poids (SUV^{bw}), à la masse maigre (SUV^{lbm}) ou à la surface corporelle (SUV^{bsa}) du patient. Les mesures SUV^{bw}, SUV^{lbm}, SUV^{bw} étaient faites dans 17/37 (46%), 4/37 (11%) et 3/37 (8%) cas. Dans 15/37 (41%) articles utilisant le SUV, la normalisation n'était pas mentionnée. Un seul article (Bucerius *et al.* 2012) corrigeait le SUV par le taux de glucose sanguin. Les TBR variaient par la région utilisée pour normaliser l'activité dans la lésion. Lorsque le lit artériel considéré était l'artère carotide, la veine jugulaire était généralement utilisée pour la normalisation. Lorsque l'aorte était considérée, l'activité sanguine était mesurée dans la veine cave. La région utilisée pour normaliser les activités n'était pas précisée dans 11/52 (21%) cas.

$$SUV^x = \frac{C_{mes}(\text{lésion})}{D_i \cdot e^{-\Delta T_{pi} * ln(2)/\tau} / X_x} \tag{3.3}$$

$$TBR = \frac{C_{mes}(\text{lésion})}{C_{mes}(\text{sang})} \tag{3.4}$$

où X_x est fonction du poids W (g) et de la taille H (cm) du patient :

$$X_{bw} = W$$
$$X_{lbm} = \alpha W - \beta \left(\frac{W}{H}\right)^2$$
$$X_{bsa} = \gamma \sqrt{WH}$$

où $\alpha = 1.1$, $\beta = 1.28 \times 10^{-4}$ ou 1.48×10^{-4} selon le sexe masculin ou féminin du patient, $\gamma = 10^4/\sqrt{3.6}$.

Deux études utilisaient un autre rapport d'activité et divisaient $C_{mes}(\text{lésion})$ par l'activité mesurée dans la paroi saine (Davies *et al.* 2005) ou dans le poumon (Paulmier *et al.* 2008). Nous avons noté ces unités TWR et TLR pour Target to Wall Ratio et Target to Lung Ratio dans les tableaux 3.5 et 3.6.

Deux études étaient réalisées sur des images TEP dynamiques et utilisaient d'autres grandeurs : Rudd *et al.* (2002) ont normalisé l'intégrale de la concentration à l'intégrale de la fonction d'entrée artérielle par prélèvement veineux. Izquierdo-Garcia *et al.* (2009) ont calculé les coefficients K_i par une analyse graphique de Patlak.

Ces grandeurs ont été utilisées directement afin de calculer la sévérité de l'atteinte dans la plupart des cas. Dans certaines études, les valeurs mesurées étaient seuillées afin de mesurer des grades (Dunphy *et al.* 2005, Arauz *et al.* 2007, Davies *et al.* 2005, Tatsumi *et al.* 2003).

La sévérité globale de l'atteinte était parfois calculée à partir de mesures locales sur plusieurs lésions d'un segment, d'un ou de plusieurs vaisseaux. Ainsi, le nombre de lésions N_{les} était mesuré par seuillage et sommation dans 3/94 (3%) cas (Tahara *et al.* 2007a, Lee *et al.* 2008, Bucerius *et al.* 2011).

La charge athéroscléreuse AB (Atherosclerotic Burden) était calculée comme l'intégrale des indices mesurés sur un segment, une ou plusieurs artères, dans deux articles (Bural *et al.* 2006, Lee *et al.* 2008).

Volumes d'intérêt

Les intensités de fixation étaient calculées à partir du voxel d'intensité maximale dans un VOI dans 30/94 (32%) cas et d'une moyenne dans 36/94 (38%) cas. Les indices correspondant seront marqués par les suffixes max et mean dans la suite de ce manuscrit. Certains auteurs (26/94=28%) moyennaient les intensités maximales de chaque coupe sur un ensemble de N coupes autour de la lésion (Rudd *et al.* 2008). Les unités correspondantes seront marqués par le suffixe meanofmax dans la suite de ce manuscrit. Pour une valeur N préalablement fixée, le VOI était parfois choisi pour maximiser $\text{SUV}_{\text{meanofmax}}$ et dénommé most disease segment en anglais (Fayad *et al.* 2011, Duivenvoorden *et al.* 2013, Tawakol *et al.* 2013).

Les indices ci-dessus étaient généralement calculés à l'échelle d'une lésion ou d'un segment entourant la lésion, laquelle était identifiée par une hyperfixation au TEP (Tahara *et al.* 2006, Wu *et al.* 2007) ou à l'aide d'une image anatomique TDM (Bural *et al.* 2006, Calcagno *et al.* 2013, Kim *et al.* 2010, Kwee *et al.* 2009; 2011, Silvera *et al.* 2009, Rudd *et al.* 2002) ou Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (Izquierdo-Garcia *et al.* 2009). Certains auteurs (Kim *et al.* 2010, Yoo *et al.* 2011) ont extrait une valeur pour l'ensemble du vaisseau. D'autres auteurs ont étendu le VOI à l'ensemble de l'arbre artériel (Lee *et al.* 2008). Dans la direction transverse à l'artère, le VOI comprenait généralement la paroi seule identifiée grâce aux modalités anatomiques (Izquierdo-Garcia *et al.* 2009, Noh *et al.* 2013, Tahara *et al.* 2007b, Tawakol *et al.* 2006).

Les segmentations, particulièrement critiques lorsque des moyennes sont calculées, étaient peu documentées et réalisées généralement manuellement (Ripa *et al.* 2013). Dans la dimension de l'axe du tomographe, correspondant approximativement à l'axe des vaisseaux considérés, les dimensions n'étaient explicitement données que dans 15/94 (16%) cas (Kim *et al.* 2010, Yoo *et al.* 2011, Tahara *et al.* 2007b;a, Fayad *et al.* 2011, Duivenvoorden *et al.* 2013, Tawakol *et al.* 2013, Rudd *et al.* 2002). Dans le plan transverse, les dimensions n'étaient explicitement données que dans 6/94 (6%) (Kim *et al.* 2010, Wu *et al.* 2007, Fifer *et al.* 2011, Tawakol *et al.* 2006, Wu *et al.* 2012, Rudd *et al.* 2002).

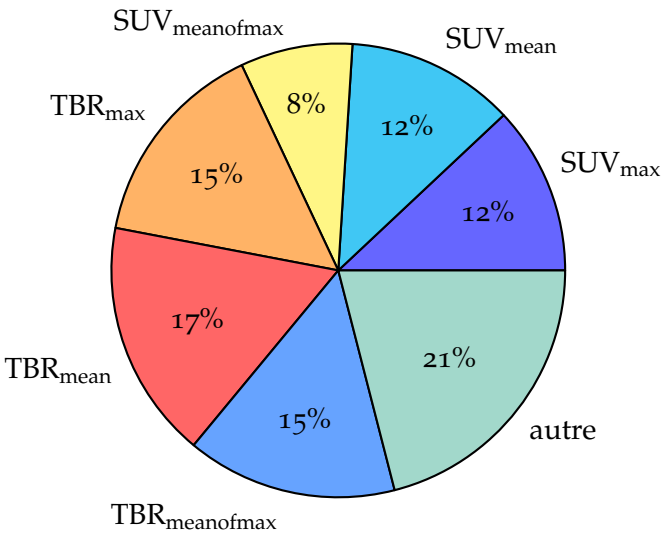


FIGURE 3.7 – *Indices quantitatifs utilisés dans la littérature dédiée.*

Corrections

Seul un article a implémenté une méthode de correction d'EVP de la mesure (Izquierdo-Garcia *et al.* 2009) à l'aide de la méthode Geometric Transfer Matrix (GTM) (Rousset *et al.* 1998) à partir d'une segmentation IRM de la lésion.

Valeurs mesurées

En moyenne sur l'ensemble des patients, les SUV_{max}, SUV_{mean} et $SUV_{meanofmax}$ corrigés du poids du patient variaient respectivement de 1.8 $\pm$ 0.3 à 2.9 $\pm$ 0.8, de 1.2 $\pm$ 0.2 à 1.9 $\pm$ 0.4 et de 1.6 $\pm$ 0.1 à 2.3 $\pm$ 0.4 selon les études. En moyenne sur l'ensemble des patients, les TBR_{max}, TBR_{mean} et $TBR_{meanofmax}$ normalisés par rapport à l'activité dans la veine jugulaire variaient respectivement de 1.5 $\pm$ 0.1 à 2.3 $\pm$ 0.4, de 1.2 $\pm$ 0.1 à 1.6 $\pm$ 0.2 et de 1.6 $\pm$ 0.4 à 2.5 $\pm$ 0.6 selon les études.

3.4 Discussion

Cette analyse de la littérature montre une grande variabilité des protocoles d'acquisition, reconstruction et surtout de quantification utilisées pour caractériser l'inflammation de la paroi artérielle impliquée dans la physiopathologie de l'athérosclérose. La variabilité des protocoles d'acquisition et reconstruction pourrait s'expliquer par la présence d'études rétrospectives (15/49) concernant des patients atteints de cancer analysées une seconde fois pour étudier l'inflammation vasculaire. Cependant, en excluant ces 15 études, la variation de l'indice κ reste élevée : 37 $\pm$ 24 MBq/kg.min (contre 35 $\pm$ 27 MBq/kg.min pour les 49 études) soulignant le manque de consensus.

Des différences sont aussi observées dans l'algorithme de reconstruction. Quand celui-ci est itératif (environ la moitié des cas), le nombre d'itérations n'est pas mentionné dans un tiers de ces cas. Ces protocoles varient également par la taille de voxel et les corrections employées. Il est important de noter que la résolution spatiale dans les images reconstruites n'est mentionnée que dans 21% des cas. Globalement, la taille des voxels et l'application d'un post-filtrage sont peu mentionnées puisque ces paramètres ne sont indiqués que dans 31% et 2% des cas. Ces trois paramètres sont pourtant importants puisque l'amplitude de l'EVP affectant la mesure en dépend et des constructeurs incluent un post-filtrage par défaut de plusieurs millimètres (Delso *et al.* 2011).

Enfin, les méthodes de quantification varient par les grandeurs mesurées (activité volumique, activité intégrale, volume inflammatoire, ...), les méthodes de normalisation, les régions d'intérêt dans la lésion, définies précisément dans moins de 5% des mesures, et le compartiment de normalisation. Les fixations dans une lésion sont majoritairement mesurées par des indices SUV et TBR. L'usage de l'indice TBR a été justifié par Okane *et al.* (2006), Bucerius *et al.* (2012) comme une manière de corriger de l'activité sanguine. Or, la contamination par EVP est un processus additif et non multiplicatif. De plus, le bruit est amplifié par celui affectant l'estimation de l'activité sanguine. Il ne semble donc pas justifié de normaliser l'activité mesurée dans la lésion par l'activité dans le compartiment sanguin.

Les valeurs des indices décroissent selon le mode de calcul max, meanofmax et mean. Cette baisse pourrait s'expliquer par le bruit dans les images affectant les valeurs max ou par un EVP accru affectant les moyennes. Le deuxième cas semble plus probable, compte tenu de l'aspect peu bruité des images, et de l'amplitude de l'EVP sur des lésions faisant 1 à 2 mm d'épaisseur. Ce point est étudié plus en détails au paragraphe 5.2.

En regard de ces résultats, il apparaît qu'une meilleure harmonisation des méthodes d'acquisition, de reconstruction et de quantification associée à une

description complète et systématique est nécessaire afin de pouvoir réaliser des études comparatives des résultats publiés. Une telle comparaison doit impliquer un plus grand nombre d'études dédiées puisque les patients suivis en oncologie peuvent présenter des hyperfixations provoquées par la chimiothérapie et non par la pathologie artérielle.

Synthèse et conclusion

Nous avons montré, dans ce chapitre, que les paramètres d'acquisition et de reconstruction, principalement itérative, employés pour l'imagerie TEP au [18F]-FDG de lésions athéromateuses inflammatoires pouvaient être hautement variables. Les paramètres d'acquisitions varient par la dose injectée, le délai post-injection, et la durée d'acquisition. La reconstruction, principalement itérative, varie par la taille des voxels reconstruits, le nombre d'itérations, et l'application d'un post-filtrage affectant la résolution spatiale et le bruit dans les images. Ces paramètres sont rarement rapportés, compliquant la comparaison entre les études. L'analyse est majoritairement réalisée à partir de mesures SUV dans un VOI autour de la lésion, égales à la valeur du voxel d'intensité maximale ou à une moyenne dans la région, parfois normalisées par l'activité dans le compartiment sanguin.

La variabilité méthodologique relevée dans la littérature dédiée à l'imagerie TEP au [18F]-FDG est susceptible d'induire des différences sur l'estimation de la fixation du radiotraceur dans la lésion indépendamment d'un changement dans la distribution du radiotraceur. C'est pourquoi nous proposons d'évaluer, à partir d'images simulées numériquement, l'impact sur les mesures quantitatives des protocoles mis en œuvre (voir le paragraphe 5.2). Dans le chapitre suivant, nous verrons la méthode que nous avons suivie pour générer un ensemble d'acquisitions TEP au [18F]-FDG simulées réalistes de lésions athéromateuses sur lesquelles nous appuierons notre étude.

Référence	Indication	Lit artériel
Arauz *et al.* (2007)	cardio-vasculaire	carotide
Ben-Haim *et al.* (2006)	cancer	aorte ; carotide ; iliaque
Ben-Haim *et al.* (2004)	cancer	aorte ; carotide
Bucerius *et al.* (2012)	cardio-vasculaire	carotide
Bucerius *et al.* (2011)	cardio-vasculaire	carotide
Bural *et al.* (2006)	cancer	aorte
Bural *et al.* (2008)	cancer	aorte ; fémorale ; iliaque
Calcagno *et al.* (2013)	cardio-vasculaire	carotide
Choi *et al.* (2011)	cardio-vasculaire	carotide
Davies *et al.* (2005)	cardio-vasculaire	carotide
Derlin *et al.* (2011)	cancer	aorte ; carotide
Duivenvoorden *et al.* (2013)	cardio-vasculaire	aorte ; carotide
Dunphy *et al.* (2005)	cancer	aorte ; carotide ; coronaire ; iliaque
Fayad *et al.* (2011)	cardio-vasculaire	aorte ; carotide
Fifer *et al.* (2011)	cancer	aorte ; carotide
Graebe *et al.* (2009)	cardio-vasculaire	carotide
Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)	cardio-vasculaire	carotide
Jezovnik *et al.* (2013)	cardio-vasculaire	carotide ; fémorale
Joly *et al.* (2009)	cardio-vasculaire	aorte
Kim *et al.* (2010)	cardio-vasculaire	carotide
Kwee *et al.* (2011)	cardio-vasculaire	carotide
Kwee *et al.* (2009)	cardio-vasculaire	carotide
Lee *et al.* (2008)	cardio-vasculaire	aorte ; carotide ; iliaque
Marnane *et al.* (2012)	cardio-vasculaire	carotide
Menezes *et al.* (2010)	cancer	aorte ; carotide
Menezes *et al.* (2011)	cardio-vasculaire	carotide
Mizoguchi *et al.* (2011)	cardio-vasculaire	carotide
Noh *et al.* (2013)	cancer	carotide
Okane *et al.* (2006)	cardio-vasculaire	aorte ; carotide
Paulmier *et al.* (2008)	cancer	aorte ; carotide ; fémorale ; sous-clavière
Ripa *et al.* (2013)	cardio-vasculaire	carotide
Rogers *et al.* (2010)	cardio-vasculaire	aorte ; coronaire
Rominger *et al.* (2009)	cancer	aorte ; carotide ; illiaque
Rudd *et al.* (2009b)	cardio-vasculaire	aorte ; carotide ; fémorale ; iliaque
Rudd *et al.* (2008)	cardio-vasculaire	carotide ; fémorale ; illiaque
Rudd *et al.* (2007b)	cardio-vasculaire	aorte ; carotide
Rudd *et al.* (2002)	cardio-vasculaire	carotide
Silvera *et al.* (2009)	cardio-vasculaire	carotide ; fémorale
Tahara *et al.* (2006)	cancer	aorte ; carotide
Tahara *et al.* (2007a)	cardio-vasculaire	carotide
Tahara *et al.* (2007b)	cancer	carotide
Tatsumi *et al.* (2003)	cancer	aorte
Tawakol *et al.* (2006)	cardio-vasculaire	carotide
Tawakol *et al.* (2013)	cardio-vasculaire	aorte ; carotide
Truijman *et al.* (2013)	cardio-vasculaire	carotide
Wu *et al.* (2007)	cardio-vasculaire	carotide
Wu *et al.* (2012)	cardio-vasculaire	aorte ; fémorale ; iliaque
Wykrzykowska *et al.* (2009)	cancer	coronaire
Yoo *et al.* (2011)	cardio-vasculaire	carotide

TABLEAU 3.2 – *Indication et lit artériel étudiés dans la littérature dédiée.*

Système	D_i/W (Mbq/kg)	Délai (min)	Durée (min)	κ (Mbq/kg.min)	Référence
TEP ; TDM	6	60	30	123.33	Arauz *et al.* (2007)
TEP-TDM	6.61	60	4	18.11	Ben-Haim *et al.* (2006)
TEP-TDM	6.61	60	5	22.64	Ben-Haim *et al.* (2004)
TEP-TDM	8.03	146	15	48.03	Bucerius *et al.* (2012)
TEP-TDM	7.97	145	15	47.92	Bucerius *et al.* (2011)
TEP ; TDM	2.52	60	ND	ND	Bural *et al.* (2006)
TEP ; TDM	3.85	60	ND	ND	Bural *et al.* (2008)
TEP-TDM	7.93	120	15	55.83	Calcagno *et al.* (2013)
					Duivenvoorden *et al.* (2013)
					Fayad *et al.* (2011)
TEP-TDM	5.81	180	10	18.7	Choi *et al.* (2011)
TEP ; IRM	2.64	90	30	44.97	Davies *et al.* (2005)
TEP-TDM	5	60	1.5	5.14	Derlin *et al.* (2011)
TEP-TDM	6.79	72	3	12.93	Dunphy *et al.* (2005)
TEP-TDM	7.93	120	10	37.23	Fayad *et al.* (2011)
TEP ; TDM ; IRM	7.61	92	30	127.88	Fifer *et al.* (2011)
TEP-TDM	5.71	180	ND	ND	Graebe *et al.* (2009)
TEP ; IRM	2.73	90	30	46.43	Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)
TEP-TDM	5.29	60	ND	ND	Jezovnik *et al.* (2013)
TEP-TDM	6.43	60	3	13.21	Joly *et al.* (2009)
TEP-TDM	6.43	60	1	4.4	Kim *et al.* (2010)
TEP-TDM	2.75	60	ND	ND	Kwee *et al.* (2011)
TEP-TDM ; IRM	2.75	60	ND	ND	Kwee *et al.* (2009)
TEP-TDM	5.29	45	5	19.9	Lee *et al.* (2008)
TEP-TDM	4.57	120	10	21.46	Marnane *et al.* (2012)
TEP-TDM	5.29	60	5	18.11	Menezes *et al.* (2010)
TEP-TDM	2.71	92.4	10	15.16	Menezes *et al.* (2011)
TEP-TDM	4.2	180	ND	ND	Mizoguchi *et al.* (2011)
TEP-TDM	5.29	45	4	15.92	Noh *et al.* (2013)
TEP ; TDM ; IRM	3.85	130.5	ND	ND	Okane *et al.* (2006)
TEP-TDM	4	60	3	8.22	Paulmier *et al.* (2008)
TEP-IRM	5.71	131	10	25.03	Ripa *et al.* (2013)
TEP-TDM	5.71	173.5	3	5.74	
TEP ; TDM	6.87	180	25	55.26	Rogers *et al.* (2010)
TEP-TDM	5	60	ND	ND	Rominger *et al.* (2009)
TEP-TDM	5.29	90	10	29.98	Rudd *et al.* (2009b)
TEP-TDM	7.86	90	10	44.56	Rudd *et al.* (2008)
TEP-TDM	7.86	130	15	51.95	
TEP-TDM	8.31	145.7	10	33.2	Rudd *et al.* (2007b)
TEP-TDM	8.31	175.7	15	41.22	
TEP ; TDM	5.29	190	20	31.93	Rudd *et al.* (2002)
TEP-TDM ; IRM	8.14	90	ND	ND	Silvera *et al.* (2009)
TEP-TDM ; IRM	8.14	130	ND	ND	
TEP ; TDM	4.2	60	ND	ND	Tahara *et al.* (2006)
TEP ; TDM	4.2	60	ND	ND	Tahara *et al.* (2007a)
TEP-TDM	4.2	60	ND	ND	Tahara *et al.* (2007b)
TEP-TDM	7.93	60	5	27.16	Tatsumi *et al.* (2003)
TEP-TDM	10.04	180	20	64.61	Tawakol *et al.* (2006)
TEP ; TDM ; IRM	5.29	120	15	37.22	Tawakol *et al.* (2013)
TEP-TDM ; IRM	2.75	60	ND	ND	Truijman *et al.* (2013)
TEP-TDM	5.29	45	4	15.92	Wu *et al.* (2007)
TEP-TDM	5.29	150	15	30.81	
TEP-TDM	10.57	60 ou 150	ND	ND	Wu *et al.* (2012)
TEP-TDM	10.57	52.5	5	37.97	Wykrzykowska *et al.* (2009)
TEP-TDM	5.19	60	1	3.56	Yoo *et al.* (2011)

Tableau 3.3 – *Paramètres d'acquisition relevés dans la littérature dédiée (ND : Non Disponible, TEP-x ou TEP ;x : acquisitions bimodalités sur systèmes hybrides ou distincts).*

Algorithme	Corr. A/D	Nb itérations (mmxmmxmm)	Taille voxel	Référence
FBP	oui/oui	x	2.34x2.34x4.25	Arauz *et al.* (2007)
				Davies *et al.* (2005)
OSEM	oui/ND	ND	ND	Ben-Haim *et al.* (2006)
OSEM	oui/ND	ND	ND	Ben-Haim *et al.* (2004)
ND	oui/ND	ND	ND	Bucerius *et al.* (2012)
ND	oui/ND	ND	ND	Bucerius *et al.* (2011)
OSEM	oui/ND	32	ND	Bural *et al.* (2006)
OSEM	oui/ND	ND	ND	Bural *et al.* (2008)
ND	oui/oui	ND	ND	Calcagno *et al.* (2013)
OSEM	oui/ND	ND	ND	Choi *et al.* (2011)
ND	oui/ND	ND	4x4x4	Derlin *et al.* (2011)
ND	oui/ND	ND	ND	Duivenvoorden *et al.* (2013)
ND	ND/ND	ND	ND	Dunphy *et al.* (2005)
ND	oui/ND	ND	ND	Fayad *et al.* (2011)
FBP	oui/ND	x	ND	Fifer *et al.* (2011)
ND	ND/ND	ND	ND	Graebe *et al.* (2009)
FBP	oui/oui	x	ND	Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)
OSEM	oui/ND	42	2x2x3	Jezovnik *et al.* (2013)
OSEM	oui/ND	24	5x5x5	Joly *et al.* (2009)
ND	ND/ND	ND	ND	Kim *et al.* (2010)
OSEM	oui/ND	ND	ND	Kwee *et al.* (2011)
OSEM	oui/oui	99	ND	Kwee *et al.* (2009)
OSEM	ND/ND	56	4.29x4.29x4.25	Lee *et al.* (2008)
ND	ND/ND	ND	ND	Marnane *et al.* (2012)
OSEM	oui/ND	56	4.3x4.3x4.25	Menezes *et al.* (2010)
OSEM	oui/ND	56	3.9x3.9x4.25	Menezes *et al.* (2011)
RAMLA	oui/ND	ND	ND	Mizoguchi *et al.* (2011)
OSEM	oui/ND	56	4.3x4.3x3.9	Noh *et al.* (2013)
OSEM	oui/oui	ND	ND	Okane *et al.* (2006)
RAMLA	non/ND	ND	ND	Paulmier *et al.* (2008)
OSEM[1]	oui/ND	126	0.7x0.7x2.03	Ripa *et al.* (2013)
OSEM[2]	oui/ND	42	2.04x2.04x2	
FBP	oui/oui	x	ND	Rogers *et al.* (2010)
RAMLA	oui/oui	ND	ND	Rominger *et al.* (2009)
OSEM	oui/ND	ND	4.25x4.25x4.25	Rudd *et al.* (2009b)
OSEM	oui/oui	56	4.25x4.25x4.25	Rudd *et al.* (2008)
FBP	oui/oui	x	4.25x4.25x4.26	
ND	oui/ND	ND	ND	Rudd *et al.* (2007b)
FBP	oui/oui	x	ND	Rudd *et al.* (2002)
OSEM[3]	oui/ND	ND	ND	Silvera *et al.* (2009)
FBP[4]	oui/ND	x	ND	
ND	ND/ND	ND	ND	Tahara *et al.* (2006)
ND	ND/ND	ND	ND	Tahara *et al.* (2007a)
ND	oui/ND	ND	ND	Tahara *et al.* (2007b)
OSEM	oui/ND	ND	3.91x3.91x4.25	Tatsumi *et al.* (2003)
FBP	oui/ND	x	ND	Tawakol *et al.* (2006)
OSEM	oui/ND	ND	ND	Tawakol *et al.* (2013)
OSEM	oui/oui	99	ND	Truijman *et al.* (2013)
OSEM	oui/ND	ND	3.91x3.91x4.25	Wu *et al.* (2007)
ND	ND/ND	ND	ND	Wu *et al.* (2012)
ND	ND/ND	ND	ND	Wykrzykowska *et al.* (2009)
ND	ND/ND	ND	ND	Yoo *et al.* (2011)

Tableau 3.4 – *Paramètres de reconstruction relevés dans la littérature dédiée (Corr. A/D : Correction d'atténuation/diffusion ; ND : Non Disponible).*

Unité	Calcul VOI	Corrections	Moy	ET	Référence
SUV	max	bw	2.14	0.37	Graebe *et al.* (2009)
			2.25	0.7	Kim *et al.* (2010)
			2.87	0.81	Marnane *et al.* (2012)
			1.76	0.26	Ripa *et al.* (2013)
			1.88	0.3	Yoo *et al.* (2011)
		lbm	1.4	ND	Tahara *et al.* (2006)
			2.1	0.5	Wu *et al.* (2007)
		ND	ND	ND	Calcagno *et al.* (2013)
			1.51	ND	Kwee *et al.* (2009)
			2	ND	Menezes *et al.* (2010)
			2.4	0.5	Menezes *et al.* (2011)
			2.5	1.5	Wykrzykowska *et al.* (2009)
	mean	bsa	0.63	0.09	Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)
		bsa ; corr. GTM	0.68	0.16	Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)
		bw	ND	ND	Joly *et al.* (2009)
			1.87	0.44	Kim *et al.* (2010)
			1.85	0.44	Marnane *et al.* (2012)
			1.24	0.16	Ripa *et al.* (2013)
			1.72	0.26	Yoo *et al.* (2011)
		ND	1.98	0.27	Bural *et al.* (2006)
			1.48	0.41	Bural *et al.* (2008)
			ND	ND	Calcagno *et al.* (2013)
			1.22	ND	Kwee *et al.* (2009)
			1.39	0.11	Noh *et al.* (2013)
	meanofmax	bw	2.14	0.4	Bucerius *et al.* (2011)
			2.17	0.35	Bucerius *et al.* (2012)
			2.3	0.4	Joly *et al.* (2009)
			1.64	0.1	Tahara *et al.* (2007b)
		bw ; gluc	1.99	0.32	Bucerius *et al.* (2012)
		ND	ND	ND	Calcagno *et al.* (2013)
			1.61	0.14	Noh *et al.* (2013)
			2.38	0.77	Paulmier *et al.* (2008)
TBR	max	ND	1.72	0.8	Jezovnik *et al.* (2013)
		v. cave	1.5	0.3	Derlin *et al.* (2011)
			1.66	0.5	Okane *et al.* (2006)
			1.51	0.44	Rominger *et al.* (2009)
		v. cave ou v. jug.	1.7	2.6	Joly *et al.* (2009)
		v. jug.	2.32	0.4	Bucerius *et al.* (2011)
			2.3	0.44	Bucerius *et al.* (2012)
			ND	ND	Calcagno *et al.* (2013)
			1.61	0.59	Kim *et al.* (2010)
			1.46	0.05	Kwee *et al.* (2011)
			ND	ND	Marnane *et al.* (2012)
			ND	ND	Menezes *et al.* (2011)
			1.8	0.3	Rudd *et al.* (2008)
			1.61	0.22	Yoo *et al.* (2011)
		v. jug. ; gluc	2.68	0.76	Bucerius *et al.* (2012)
	mean	ND	1.9	0.3	Fayad *et al.* (2011)
			3	ND	Fifer *et al.* (2011)
		v. cave	1.38	0.13	Noh *et al.* (2013)

TABLEAU 3.5 – *Mesures quantitatives relevées dans la littérature dédiée (1/2) (ND : Non Disponible*
[1] *analyse qualitative,* [2] , [3] *analyse semi-quantitative).*

Unité	Calcul VOI	Corrections	Moy	ET	Référence
		v. cave ou v. jug.	ND	ND	Joly *et al.* (2009)
		v. jug.	1.46	ND	Calcagno *et al.* (2013)
			1.27	0.12	Choi *et al.* (2011)
			1.23	0.1	Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)
			1.33	0.39	Kim *et al.* (2010)
			1.19	0.03	Kwee *et al.* (2011)
			ND	ND	Marnane *et al.* (2012)
			1.64	0.25	Rudd *et al.* (2007b)
			1.5	0.2	Rudd *et al.* (2008)
			1.45	0.26	Truijman *et al.* (2013)
			1.46	0.22	Yoo *et al.* (2011)
		v. jug. ou ss-cl	1.8	ND	Tawakol *et al.* (2006)
		v. jug. ou v. cave	1.5	0.12	Silvera *et al.* (2009)
		v. jug. ; corr. GTM	1.25	0.33	Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)
	meanofmax	ND	1.96	0.17	Duivenvoorden *et al.* (2013)
			2.8	0.7	Fayad *et al.* (2011)
			2.6	0.6	Fayad *et al.* (2011)
			3.3	ND	Rogers *et al.* (2010)
		v. cave	1.46	0.29	Mizoguchi *et al.* (2011)
			1.6	0.15	Noh *et al.* (2013)
			1.83	0.4	Wu *et al.* (2012)
		v. cave ou v. jug.	2.43	ND	Tawakol *et al.* (2013)
			2.24	ND	Tawakol *et al.* (2013)
			1.65		Rudd *et al.* (2009b)
		v. jug.	2	0.3	Bucerius *et al.* (2011)
			2.53	0.64	Bucerius *et al.* (2012)
			ND	ND	Calcagno *et al.* (2013)
			1.61	0.44	Graebe *et al.* (2009)
		v. jug. ; gluc	2.31	0.56	Bucerius *et al.* (2012)
TLR	meanofmax	x	1.66	0.7	Paulmier *et al.* (2008)
TWR	mean	x	1.53	0.5	Davies *et al.* (2005)
C/IF	mean	x	7.95	0.58	Rudd *et al.* (2002)
Ki	mean	corr. GTM	5.22	1.92	Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)
Ki	mean	x	4.95	0.99	Izquierdo-Garcia *et al.* (2009)
Grade(2 ;TBR)	mean	ND	x	x	Dunphy *et al.* (2005)
Grade(2 ;TWR)	mean	x	x	x	Davies *et al.* (2005)
Grade(3 ;SUV)	ND	bw	2.15	1.34	Arauz *et al.* (2007)
max(Grade)	max	lbm	x	x	Tatsumi *et al.* (2003)
AB(SUV)	mean	ND	16.35	11.09	Bural *et al.* (2006)
	mean	ND	54.68	77	Bural *et al.* (2006)
AB(TBR-1)	ND	ND	0.06	0.04	Lee *et al.* (2008)
	ND	ND	0.96	0.61	Lee *et al.* (2008)
Nles [1]	x	x	ND	ND	Ben-Haim *et al.* (2004)
					Ben-Haim *et al.* (2006)
Nles(SUV)	meanofmax	bw	5.3	3.8	Tahara *et al.* (2007a)
Nles(TBR)	max	v. jug.	56.3	37.7	Bucerius *et al.* (2011)
	ND	ND	4	2.69	Lee *et al.* (2008)
Nles(Grade(1-4) ;SUV) [3]	max	lbm	x	x	Tatsumi *et al.* (2003)
L[1]	meanofmax	x	25.2	15.9	Paulmier *et al.* (2008)

Tableau 3.6 – *Mesures quantitatives relevées dans la littérature dédiée (2/2).*

4 Simulations d'examens TEP-FDG de lésions athéromateuses

Sommaire

4.1 Simulations numériques d'examens TEP . . . 69
4.1.1 Du patient aux fantômes numériques . . . 69
4.1.2 Simulations numériques d'examens TEP . . . 70
4.1.3 Application à la quantification de l'athérosclérose . . . 72
4.2 Modélisation de lésions athéromateuses . . . 72
4.2.1 Introduction . . . 72
4.2.2 Matériel et méthode . . . 73
4.2.3 Résultats . . . 75
4.2.4 Discussion . . . 76
4.3 Impact de l'échantillonnage spatial d'une distribution d'activité . . . 78
4.3.1 Introduction . . . 78
4.3.2 Matériel et méthode . . . 79
4.3.3 Résultats . . . 81
4.3.4 Discussion . . . 86
4.4 Simulations réalistes d'examens TEP-FDG de lésions athéromateuses . . . 88
4.4.1 Introduction . . . 88
4.4.2 Matériel et méthode . . . 88
4.4.3 Résultats . . . 90
4.4.4 Discussion . . . 90
Synthèse et conclusion . . . 92

Les simulations numériques occupent une place importante dans la conception et l'évaluation d'outils méthodologiques en imagerie et des acquisitions de Tomographie par Emission de Positons (TEP) très réalistes, pour lesquelles on connaît la distribution du radiotraceur sous-jacente, peuvent être simulées. Un tel réalisme suppose de modéliser avec précision la distribution du traceur, le parcours des photons d'annihilation et la réponse du détecteur.

Après avoir exposé le rôle des simulations numériques pour la recherche biomédicale et les outils de simulation disponibles pour l'imagerie TEP (paragraphe 4.1), nous décrivons dans ce chapitre la méthode que nous avons mise en œuvre pour produire des simulations d'acquisitions TEP au Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([18F]-FDG) de patients atteints d'athérosclérose. Nous décrivons en premier lieu le modèle du patient, incluant la distribution du traceur et la composition du milieu atténuant. En particulier, l'échantillonnage spatial de la distribution d'activité modélisée, potentiellement critique dans le cas de lésions de petite taille, est étudié dans une étude ancillaire (paragraphe 4.3). Nous décrivons ensuite (paragraphe 4.2) les étapes de simulation des acquisitions, dont les éléments, du transport des particules à la mise en coïncidence des événements détectés, ont été présentés au chapitre 2. Une méthode de reconstruction réaliste est également employée et sera étudiée plus en détail au chapitre 5.

4.1 Simulations numériques d'examens TEP

4.1.1 Du patient aux fantômes numériques

L'évaluation de méthodes de quantification nécessite de disposer de données

- réalistes et représentatives de la pathologie étudiée,
- dont on connaît et maîtrise la distribution réelle du radiotraceur,
- reproductibles en moyenne.

En effet, plus le réalisme des données est grand, plus l'extrapolation des conclusions à l'homme est immédiate. La connaissance de la distribution d'activité réelle, appelée vérité terrain, est nécessaire afin de déterminer les erreurs absolues de mesure. Sa maîtrise est un critère important à considérer lorsque l'impact de paramètres individuels est étudié. La reproductibilité en moyenne (en terme de faisabilité et de mise en œuvre) permettra, compte tenu du bruit dans les données, de réaliser des études statistiques. La production de données peut être réalisée directement sur l'homme ou sur des modèles simplifiés (tableau 4.1). Aucune approche n'est idéale selon ces critères et il s'agira d'établir un compromis entre ceux-ci.

Les acquisitions cliniques présentent l'avantage de refléter exactement (à condition d'un recrutement adapté des patients) le type de données que l'on souhaite évaluer. En revanche, l'accès à la vérité terrain est limité puisqu'il est alors nécessaire de réaliser des prélèvements de tissus et de mesurer l'activité restante par des moyens plus ou moins précis : compteurs à puits, autoradiographie. La vérité terrain n'est pas maîtrisée et compte tenu des difficultés à réaliser plusieurs acquisitions sur un même patient, les images ne sont pas reproductibles en moyenne, limitant la réalisation d'études statistiques fiables.

Des modèles animaux sont souvent développés afin de reproduire au mieux la pathologie humaine que l'on souhaite étudier. Les modèles animaux ont les mêmes inconvénients que pour l'homme mais autorisent des prélèvements non réalisables chez l'homme. L'accès à la vérité terrain est facilité puisque l'animal peut être sacrifié et faire l'objet d'études histologiques. La validation des modèles et la différence de taille avec l'homme, compte tenu de la faible résolution spatiale des tomographes, sont des écueils majeurs à l'utilisation de ces données bien que l'usage des micro-TEP haute résolution permette de compenser partiellement ce problème.

Lorsque l'accès et la maîtrise de la vérité terrain sont indispensables avec une grande précision, on préfère employer des objets synthétiques, ou fantômes, par opposition aux sources d'origine biologique. Les difficultés de mise en œuvre sont faibles et permettent de produire un grand nombre de données. Cependant, malgré des modèles de plus en plus nombreux et sophistiqués disponibles pour des applications variées, ces objets sont peu flexibles et leur réalisme est souvent assez limité.

Des programmes informatiques ont été développés afin de simuler numériquement des acquisitions de Tomographie par Emission (TE). Ces outils modélisent de façon plus ou moins sophistiquée le parcours des photons de leur lieu d'émission jusqu'au tomographe. Ce type de données permet l'accès et la maîtrise de la vérité terrain et la reproductibilité des images en moyenne est assurée. Le réalisme des images dépend donc de la précision des modèles utilisés (patient, physique, ...). En revanche, plus les modèles utilisés sont com-

plexes, plus les ressources nécessaires en temps de calcul et en mémoire sont importantes. Les simulations sont actuellement largement utilisées pour mesurer des phénomènes peu facilement quantifiables au cours d'une acquisition réelle (bruit, coïncidences diffusées) dans la conception de nouveaux systèmes d'acquisition ou de méthodes de traitement et analyse du signal.

Modèle	Réalisme	Accès VT	Maîtrise VT	Reproductibilité
Homme	$+++$	$---$	$---$	$---$
Animal	$+$	$-$	$--$	$--$
Fantômes	$--$	$++$	$++$	$++$
Simulations numériques	$---/++$	$+++$	$+++$	$+++$

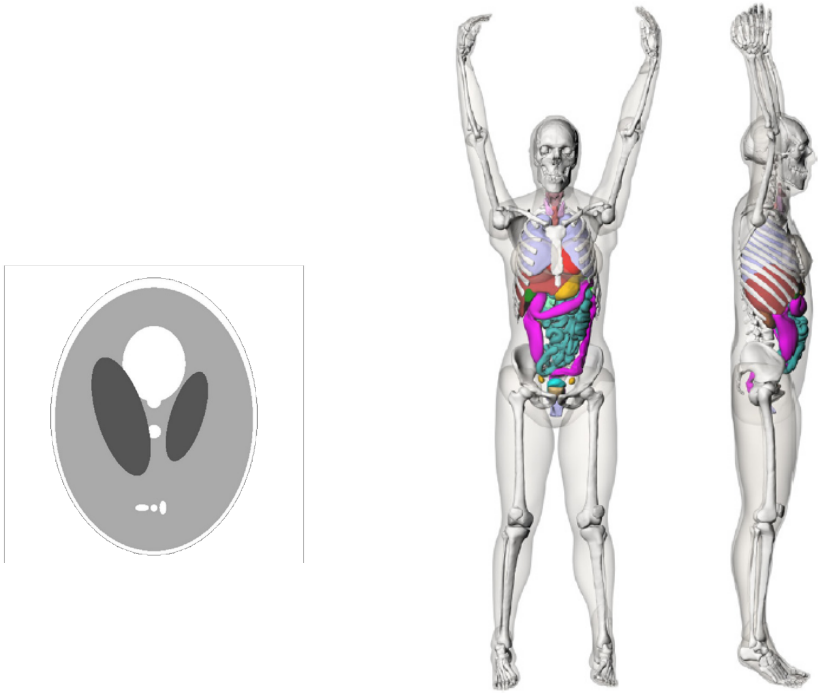
TABLEAU 4.1 – *Types de données utilisés pour les développements méthodologiques en imagerie TEP (VT : vérité terrain).*

De nombreux fantômes numériques anthropomorphiques et petit animal ont ainsi été développés pour les simulations. Ces fantômes étaient initialement décrits analytiquement et utilisés en 2 dimensions afin de satisfaire aux contraintes en ressources de calcul (Shepp et Logan 1974) (figure 4.1a). Afin de disposer de fantômes réalistes, des fantômes ont été créés à partir d'images anatomiques de Tomodensitométrie (TDM) ou d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) segmentées de patients (Zubal *et al.* 1994, Xu *et al.* 2000). Ces images sont cependant peu modifiables par l'utilisateur. On désigne généralement ces modèles sous le terme de fantômes voxelisés. La dernière catégorie de fantômes, parfois appelés fantômes hybrides (Ljungberg *et al.* 2012), combine les approches analytique et voxelisée : des images de patients sont segmentées puis ajustées avec des courbes analytiques (fonctions splines). C'est le cas de la famille de fantômes thorax-coeur (MCAT, NCAT, XCAT) développée à l'université Duke en Caroline du Nord (Segars et Tsui 2009) (figure 4.1b), qui constitue l'évolution du fantôme analytique MIRD. Le fantôme le plus récent de cette famille, XCAT (eXtended CArdiac Torso), inclut plus de 100 structures ajustées à partir d'images TDM publiques (Ackerman 1998) et est paramétrable selon le sexe et l'âge de l'individu. Les mouvements cardiaques et respiratoires sont également modélisés à partir de données IRM.

4.1.2 Simulations numériques d'examens TEP

Les simulateurs numériques utilisent des modèles analytiques ou stochastiques du parcours des photons dans la matière. Les simulateurs analytiques consistent en la projection des photons selon des modèles mathématiques déterministes. Peu de simulateurs analytiques sont actuellement disponibles au public. Citons le programme ASIM (Analytic PET SIMulator) (Comtat *et al.* 2000). Les photons sont projetés selon un modèle ligne-intégrale puis les projections ainsi obtenues sont filtrées afin de modéliser la réponse finie du détecteur et sont enfin bruitées selon une distribution de Poisson. Les contributions des coïncidences diffusées et fortuites sont estimées, bruitées et ajoutées aux coïncidences vraies simulées analytiquement. Les méthodes analytiques permettent de produire un grand nombre de données rapidement et sont particulièrement intéressantes pour l'évaluation de méthodes de reconstruction ou de traitement d'image où le réalisme des données n'est pas crucial.

Les méthodes stochastiques reposent sur une approche Monte-Carlo (MC)



(a) *fantôme cerveau analytique (Shepp et Logan (1974), adapté de : An et Xie (2013))* (b) *fantôme XCAT féminin (Segars* et al. *(2010), source : Li* et al. *(2014))*

FIGURE 4.1 – *Fantômes numériques anthropomorphiques.*

et consistent, à l'inverse des méthodes analytiques, à simuler le parcours des particules par calcul probabiliste des interactions. Les simulateurs MC reposent tous sur le même principe : les particules sont générées et associées à dotées de propriétés initiales : nature de la particule (positons et photons en TEP-FDG), moment, énergie, temps. Ces particules sont alors suivies une à une selon les étapes suivantes :

1. Le parcours jusqu'à la prochaine interaction est calculé : distance, variations d'énergie et moment,
2. une interaction est produite, suivant les sections efficaces propres au milieu et à la particule, les variations d'énergie et de moment sont recalculées,
3. si l'interaction a lieu dans un volume de détection, l'énergie déposée et les identifiants du volume sont stockées.

Les simulateurs MC sont souvent implémentés à l'aide de bibliothèques généralistes de suivi de particule : EGS (Kawrakow 2000), GEANT (Allison *et al.* 2006), MCNP (Goorley *et al.* 2013), PENELOPE (Salvat *et al.* 2006). Les surcouches dédiées à la tomographie par émission incluent PET-EGS (Castiglioni *et al.* 2002) (EGS), GATE (Jan *et al.* 2004; 2011) (GEANT), GAMOS (Arce *et al.* 2014) (GEANT), PENELOPET (España *et al.* 2009) (PENELOPE). D'autres programmes implémentant leurs propres routines de suivi de particule sont également disponibles : SIMIND (Ljungberg et Strand 1989), SIMSET (Harrison *et al.* 2001).

4.1.3 Application à la quantification de l'athérosclérose

La majorité des études sur la quantification de l'athérosclérose en TEP reposent sur des données cliniques (Rudd *et al.* 2008, Menezes *et al.* 2009) ou précliniques (Ogawa *et al.* 2004), bien que les modèles animaux de la pathologie soient encore sujets à controverse (Rudd *et al.* 2007a, Libby *et al.* 2011). Quelques études font usage de données simulées, étudiant l'impact des mouvements physiologiques respiratoires et cardiaques sur la quantification (Delso *et al.* 2011, Petibon *et al.* 2014) ou de méthodes de correction de volume partiel sur la paroi artérielle (Burg *et al.* 2013).

Nous avons choisi d'étudier les méthodes quantitatives de caractérisation de l'athérosclérose sur images simulées à partir du fantôme XCAT, dont le réalisme des organes, pouvant affecter significativement les mesures quantitatives par effet de volume partiel ou diffusion, est satisfaisant, et à l'aide du logiciel GATE (version 6.1) associé à la librairie GEANT4, programmes validés et bénéficiant de larges communautés d'utilisateurs et de développeurs. Nous expliciterons dans la suite de ce chapitre la chaîne de simulation GATE, en particulier les modèles physiques, du patient et du tomographe. L'impact de la voxelisation du fantôme XCAT utilisé, potentiellement critique pour des lésions de la taille des plaques d'athéromes est aussi étudié dans le paragraphe 4.3.

4.2 Modélisation de lésions athéromateuses

4.2.1 Introduction

Le fantôme XCAT est une image 3D composée de voxels prenant des valeurs discrètes caractérisant leur appartenance à une région donnée (nous parlerons de labels dans la suite de ce manuscrit). Ces régions incluent l'arbre artériel, dont les artères de gros et moyen calibres (aorte, artères pulmonaires, artères carotides communes, artères sous-clavières, artères iliaques, particulièrement touchées par l'athérosclérose, et certaines artères de petit calibre (artères coronaires, ramifications des artères pulmonaires et rénales, ...). Les structures entourant l'arbre artériel pouvant fortement affecter les mesures par effet de volume partiel et diffusion sont aussi finement modélisées : le système veineux, l'œsophage, les glandes salivaires, la graisse et les muscles, la moëlle osseuse et les cartilages, ... (voir figure 4.2). Un modèle de plaque parallélépipédique à un compartiment est disponible pour les artères coronaires.

Ce modèle numérique a cependant deux limitations pour notre application. La première concerne l'absence de modèle de plaque dans des artères autres que les coronaires. Le modèle est par ailleurs peu adapté pour modéliser une hyperfixation pathologique d'origine athéromateuse. La deuxième concerne la définition du vaisseau lui même, correspondant plus exactement à la lumière de celui-ci (c'est cette région qui est détectée et segmentée sur les images anatomiques). La paroi vasculaire, plus fixante que la graisse ou les muscles adjacents même en l'absence de pathologie, n'est pas présente. Du fait de la proximité immédiate avec la lésion athéromateuse, la négliger dans notre modèle n'est pas acceptable.

L'objectif de cette étude a donc été de modifier le fantôme afin d'y inclure des régions correspondant à la paroi artérielle et à la lésion athéroscléreuse,

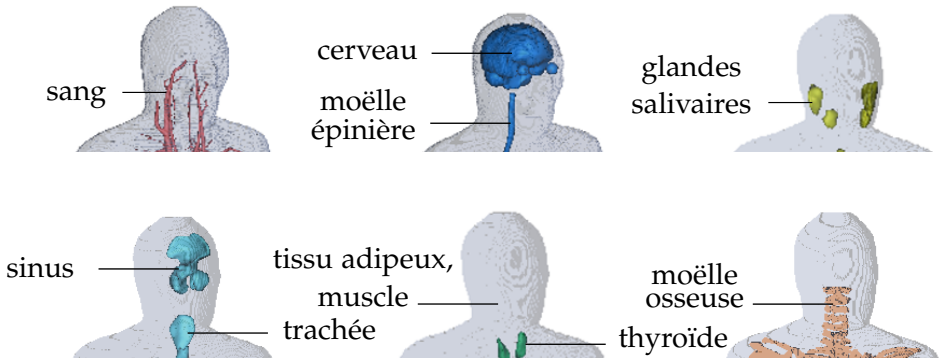


FIGURE 4.2 – *Régions voisines des artères carotides dans le fantôme XCAT (rendu réalisé avec Brainvisa/Anatomist (Cointepas* et al. *2001))*

pour produire des distributions d'activités, de composition élémentaire et de densité des tissus réalistes définissant entièrement le patient dont on simulera l'acquisition Tomographie par Emission de Positons (TEP).

4.2.2 Matériel et méthode

La paroi artérielle et la lésion athéromateuse peuvent être définies à l'aide d'opérations morphologiques simples, particulièrement adaptées à la définition sous forme de labels du fantôme.

Paroi artérielle

L'épaisseur de la paroi artérielle varie linéairement avec le diamètre de celle-ci (Avolio 1980). Plus précisément, les épaisseurs de l'intima et de la media sont proportionnelles au diamètre tandis que l'épaisseur de l'adventice reste approximativement constante le long de l'arbre artériel (Sommer 2008). L'intima et la media ayant des propriétés similaires en termes d'élasticité (Pasternak *et al.* 2004, Tearney *et al.* 2012) et d'intensité de la réaction inflammatoire, en comparaison à celle de l'adventice (Michel *et al.* 2007), nous les considèrerons comme une couche unique appelée intima-media. Nous avons relevé le diamètre de la lumière D_{lum} et l'épaisseur E_{IM} de l'intima-media des artères carotides, coronaires, iliaques et de l'aorte rapportées par Sommer (2008), Schulze-Bauer *et al.* (2002) et Humphrey et Holzapfel (2012).

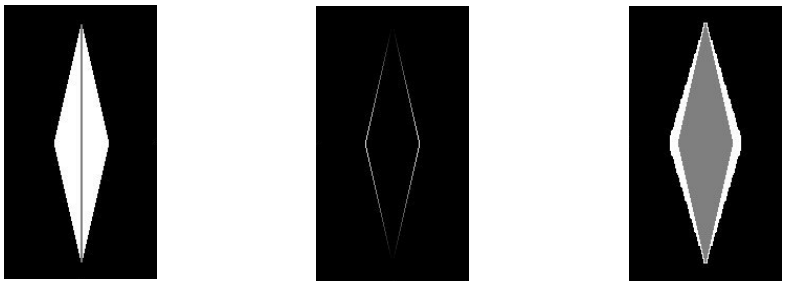
Puis, nous avons ajusté, au sens des moindres carrés, un modèle linéaire entre E_{IM} et D_{lum}. L'épaisseur de l'adventice, plus difficile à déterminer du fait de la nature fibreuse du tissu (Sommer 2008) est fixée à 1 mm.

$$E_{IM} = \alpha D_{lum} + \beta \tag{4.1}$$

Nous avons ensuite défini une opération de dilatation adaptative permettant d'épaissir l'artère proportionnellement à son diamètre. L'opération est illustrée sur la figure 4.3, où l'artère est symbolisée par un losange, et consiste à calculer successivement, à partir du masque (image binaire) I_{lum} de la lumière :

1. l'image des centres des boules de diamètre maximal incluses dans l'artère, appelée squelette et notée I_{squel} (figure 4.3a),
2. la transformée en distance 3D I_{dist} de I_{squel}, où chaque voxel de l'image a une valeur égale à la distance euclidienne minimale à I_{squel},
3. la surface I_s de l'artère par soustraction à I_{lum} de son érodé avec un élément structurant sphérique de trois voxels,
4. l'image I_{dist} masquée par I_s, notée I_{noyau} (figure 4.3b),
5. chaque voxel j de l'image I_{lum} est ensuite dilaté (l'ensemble des voxels d'une boule centrée sur j prennent la valeur 1) avec un noyau de taille égale à la valeur dans le voxel j de $aI_{noyau} + b$ donnant une image I_{dil}.

L'image $l_P I_{dil} - (l_P - l_L) I_{lum}$ vaudra alors l_P dans la paroi, l_L dans la lumière et 0 ailleurs. Nous avons implémenté cette opération de dilatation adaptative sous forme d'un greffon ImageJ/Fiji (Schindelin *et al.* 2012).



(a) *image binaire I_{lum} et son squelette I_{squel}* (b) *éléments structurants I_{noyau}* (c) *labels resultants $l_P I_{dil} - (l_P - l_L) I_{lum}$*

FIGURE 4.3 – *Opérations morphologiques utilisées pour définir la paroi artérielle, dont l'épaisseur varie linéairement avec le calibre de l'artère.*

La couche intima-media a ainsi été formée en appliquant cette opération avec $a = \alpha$ et $b = \beta$. L'adventice a été générée à l'aide d'une dilatation simple du masque de l'image ainsi formée.

Nous avons implémenté ce modèle sur le fantôme XCAT, échantillonné à 0.1 mm afin d'avoir un échantillonnage suffisant dans la paroi.

Lésion athéromateuse

La lésion a été définie par deux compartiments supplémentaires : la plaque d'athérome et le compartiment inflammatoire. Nous avons simplifié les descriptions de Akyildiz *et al.* (2011) et Michel *et al.* (2007), localisant la plaque dans l'intima-media et une inflammation pathologique dans l'adventice (voir les figures 4.4 et 4.5). Ces compartiments sont définis comme l'intersection de l'intima-media et de l'adventice avec un cylindre d'extension angulaire ω et de longueur L et dont l'axe coïncide avec le squelette de l'artère.

Distribution du FDG

Les valeurs d'activité dans les organes sains (paroi incluse) ont été définies à partir de la médiane des valeurs de fixation normalisées, Standardized Uptake Values en anglais (SUVs) mesurées par un médecin nucléaire

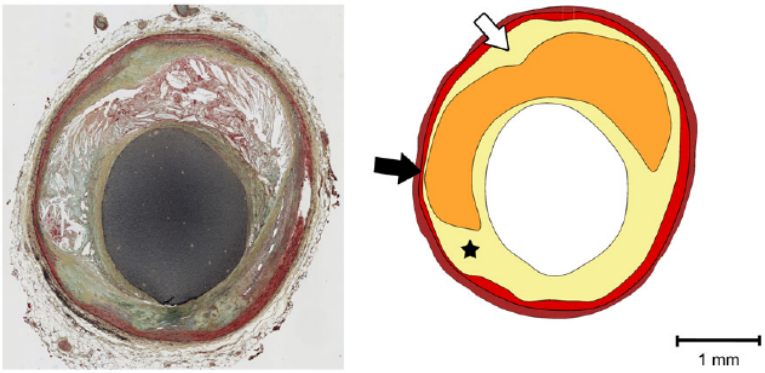


FIGURE 4.4 – *Composition et segmentation d'une paroi artérielle athéroscléreuse (orange : coeur lipidique, jaune : intima-media, rouge : adventice, source : (Akyildiz* et al. *2011)).*

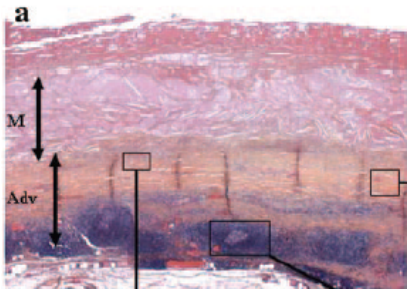


FIGURE 4.5 – *Distribution de l'inflammation dans la paroi d'une artère athéroscléreuse (source : Michel* et al. *(2007)).*

sur 6 acquisitions cliniques TEP au Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([18F]-FDG). Les acquisitions étaient réalisées après un délai de 120 minutes après une injection de 4 MBq/kg aux patients et duraient de 8 minutes. Les images ont été reconstruites avec un algorithme itératif maximisation de l'espérance par sous-ensembles ordonnés, Ordered Subset Expectation Maximization en anglais (OSEM) (120 itérations, modèle de Fonction de Dispersion du Point (FDP)).

Pour les différentes simulations réalisées, nous avons fait varier l'hyperfixation pathologique dans l'adventice de 1 à 8 fois l'activité sanguine. L'activité est nulle dans le cœur lipidique, supposé dépourvu de cellules. Au final, la lésion était paramétrée par L, ω et TBR_{vrai}.

Composition élémentaire des tissus

La composition élémentaire et la densité des tissus ont été définies à partir des travaux de (Woodard 1986) (tableau 4.2). Nous avons affecté à la plaque d'athérome une composition mixte de 25% de graisse et 75% de tissu conjonctif. L'intima-media et l'adventice se sont vues assigner la même composition, mesurée sur la paroi aortique par Woodard (1986).

4.2.3 Résultats

Les paramètres a et b ajustés par régression linéaire sur les données relevées dans la littérature valaient respectivement $a = 0.054$ et $b = 0.4mm$. La figure 4.6 montre l'adéquation entre le modèle ajusté et les données.

Région	densité ($g.cm^{-3}$)	H (%)	C (%)	N (%)	O (%)	Na (%)	Mg (%)	P (%)	S (%)	Cl (%)	K (%)	Ca (%)	Fe (%)	I (%)	μ** (cm^{-1})
Sang	1.06	10.2	11.0	3.3	74.5	0.1	0.0	0.1	0.2	0.3	0.2	0.0	0.1	0.0	0.102
Intima-media*	1.05	9.9	14.7	4.2	69.8	0.2	0.0	0.4	0.3	0.0	0.1	0.4	0.0	0.0	0.101
Adventice*	1.12	9.4	20.7	6.2	62.2	0.6	0.0	0.0	0.6	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.107
Athérome*	1.08	9.9	30.5	4.8	53.6	0.5	0.0	0.0	0.5	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.103
Gl. salivaires	1.04	10.6	16.9	2.2	69.4	0.2	0.0	0.2	0.1	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.100
Thyroïde	1.05	10.4	11.9	2.4	74.5	0.2	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1	0.101
Moëlle osseuse	1.11	9.5	40.9	3.1	40.3	0.1	0.1	1.8	0.2	0.2	0.2	3.7	0.1	0.0	0.105
Tissu adipeux	0.95	11.4	59.8	0.7	27.8	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.092
Muscle	1.05	10.2	14.3	3.4	71.0	0.1	0.0	0.2	0.3	0.1	0.4	0.0	0.0	0.0	0.101
Cartilage	1.10	9.6	9.9	2.2	74.4	0.5	0.0	2.2	0.9	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.105
Cerveau	1.04	10.6	19.4	2.5	66.1	0.2	0.0	0.4	0.2	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.100
Moëlle épinière	1.04	10.7	9.5	1.8	76.7	0.2	0.0	0.3	0.2	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.100

TABLEAU 4.2 – *Compositions élémentaires affectées au fantôme (* : structures ajoutées au XCAT, ** Coefficients d'atténuation à 511 keV).*

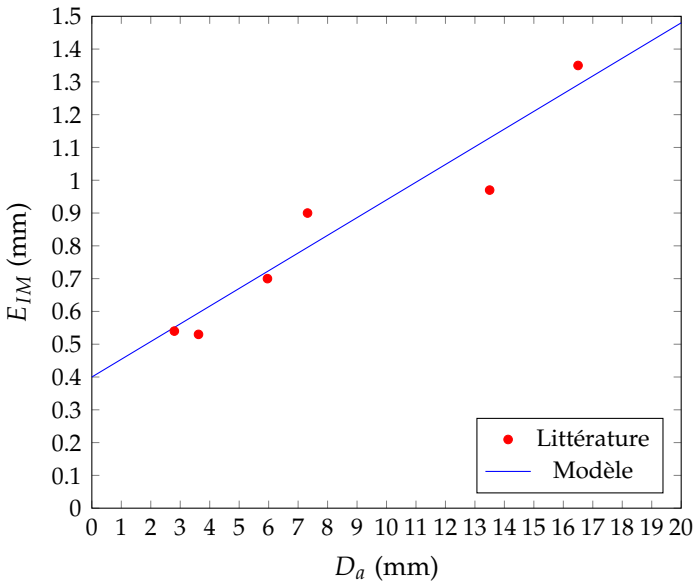


FIGURE 4.6 – *Epaisseur de l'intima-media E_{IM} en fonction du diamètre artériel D_a mesurés par Sommer (2008), Humphrey et Holzapfel (2012).*

La figure 4.7 présente le fantôme XCAT modifié, avec inclusion de la paroi artérielle et d'une lésion composée de la plaque d'athérome et de la région inflammatoire. La lésion mesure 30 mm de long et s'étend sur 300 degrés.

Le tableau 4.3 présente les valeurs d'activités affectées à chaque tissu présent dans le champ de vue pour l'acquisition TEP tête et cou d'une lésion de l'artère carotide. Les valeurs d'activité sont données en $kBq.mL^{-1}$ et en SUV.

4.2.4 Discussion

Nous avons développé et intégré au fantôme XCAT un modèle original paramétrique de patient atteint d'athérosclérose, s'appuyant sur des données histologiques et des acquisitions TEP réelles. Dans la littérature, des sphères subvoxeliques (Delso *et al.* 2011), des inclusions d'images réelles (Petibon *et al.* 2014), ou des hyperfixations diffuses d'une paroi vasculaire dilatée (Burg *et al.* 2013) ont été utilisées avec le simulateur. Notre modèle présente l'avantage d'un réalisme accru, s'appuyant sur des données histologiques, et adapté aux

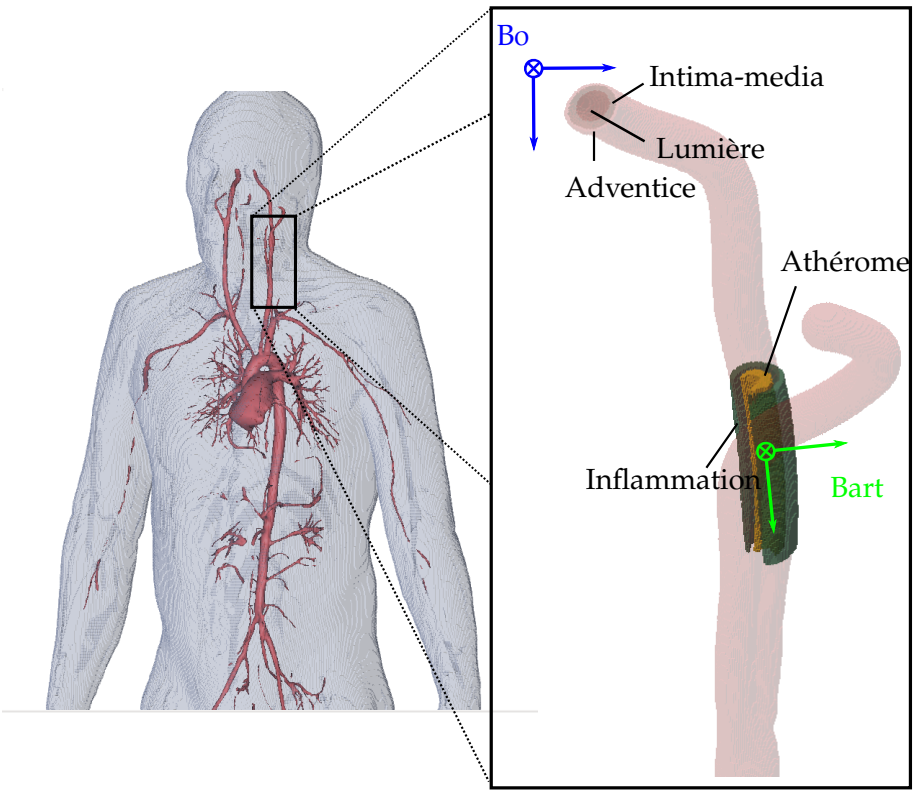


FIGURE 4.7 – *Paroi artérielle et lésion athéromateuse introduites dans le fantôme anthropomorphique XCAT.*

Région	Activité simulée ($kBq.mL^{-1}$)	SUV
Sang	3.3	1.8
Intima-media*	1.6	0.9
Adventice*	1.6	0.9
Athérome*	0	0
Adv. infl.*	R. 1.4	R . 1.8
Gl. salivaires	4	2.2
Thyroïde	3.7	2
Moëlle osseuse	3.3	1.8
Tissu adipeux	0.6	0.3
Muscle	1.6	0.9
Cartilage	0	0
Cerveau	19.7	10.5
Moëlle épinière	7.2	3.8

TABLEAU 4.3 – *Activités affectées au fantôme (les structures marquées d'un * ont été ajoutées à celles déjà présentes dans le XCAT).*

lésions d'origine athéroscléreuses focales. Il est, de plus, adaptable à d'autres traceurs et en particulier à ceux de l'inflammation. La localisation de la fixation dans l'adventice, comme nous l'avons modélisée, est peu décrite dans la littérature, au contraire de celle dans l'intima-media. Ceci est principalement dû au manque de données associées. En effet, seules les premières couches sont prélevables sur les patients, sur des échantillons d'endartériectomies par exemple, alors que l'adventice requiert un prélèvement post-mortem. Le rôle de l'adventice est cependant considéré comme prépondérant par un nombre croissant de spécialistes (Moreno 2002, Michel *et al.* 2007, Watanabe *et al.* 2007,

Simionescu et Sima 2012). Une limite au modèle que nous avons développé concerne l'hypothèse d'homogénéité de l'activité dans l'adventice, plutôt organisée en amas hétérogènes (Michel *et al.* 2007).

4.3 Impact de l'échantillonnage spatial d'une distribution d'activité

4.3.1 Introduction

Les fantômes voxelisés sont couramment employés dans les simulations MC pour décrire des distributions d'activité et d'atténuation par les tissus (Le Maitre *et al.* 2009). Or, l'échantillonnage spatial induit une perte de résolution spatiale dans les images simulées et devrait être extrêmement fin pour limiter les biais de mesure. Pourtant, les contraintes en taille mémoire et en temps de calcul interdisent l'utilisation de voxels trop petits. Dans la littérature dédiée aux simulations MC réalistes, quand celle-ci est mentionnée, la taille des voxels utilisés pour décrire les cartographies d'activité et d'atténuation est relativement grande (> 1mm pour des tomographes cliniques). Cependant, elle n'est pratiquement jamais justifiée (Tomeï *et al.* 2010, Tohka et Reilhac 2008, He *et al.* 2010). Papadimitroulas *et al.* (2013) ont choisi une taille de voxel égale à la taille des cristaux, sans plus de détail. La question du choix de l'échantillonnage n'apparaît donc pas triviale et est susceptible d'affecter les images contenant des objets hautes fréquences (inévitables lorsque ces derniers sont discontinus) dans de nombreux contextes comme la caractérisation des performances de systèmes d'acquisition (He *et al.* 2010, Wallach *et al.* 2012), l'évaluation de méthodes de segmentation de petites structures (Hatt *et al.* 2012) ou de quantification dans des petites structures (Tomeï *et al.* 2010, Tohka et Reilhac 2008, Guérin *et al.* 2011), ou encore dans le cadre d'études sur le contrôle du parcours des protons ou ions carbones en hadronthérapie (Jan *et al.* 2013, Grogg *et al.* 2013). Il est ainsi important de choisir avec attention l'échantillonnage utilisé afin de ne pas introduire de biais supplémentaire et artificiel dans l'étape de quantification.

Cette question a déjà été étudiée en TDM par Goertzen *et al.* (2002), à l'aide de simulations analytiques 2D (nous parlerons donc de pixel dans ce paragraphe). Les auteurs concluent qu'en l'absence de bruit, l'effet est majeur dès 31 microns mais que ce biais est masqué en présence de bruit réaliste jusqu'à une taille de pixel égale à la moitié de la taille des pixels reconstruits. Ces résultats ne peuvent cependant pas être directement extrapolés à la TE. D'abord, Goertzen *et al.* (2002) supposent la réponse du détecteur idéale puisqu'elle est modélisée par une opération de projection ligne intégrale. Or, la FDP est beaucoup plus large en TE qu'en TDM, ce qui est susceptible de modifier l'effet de l'échantillonnage. D'autre part, le niveau de bruit présent dans les images de TE est plus important que dans les images de TDM. Ensuite, l'algorithme de reconstruction utilisé, une rétroprojection filtrée, ne présente pas les mêmes propriétés que les algorithmes itératifs, largement utilisés en TE. Enfin, l'erreur moyenne relative, Average Fractional Error en anglais (AFE), définie sur tous les voxels de l'image, peut ne pas être adaptée aux tâches de quantification réalisées en TE. L'AFE entre les images du fantôme pixelisé $(I_j)_{j\in[1,N]}$ et de l'image étalon-or $(I_j^*)_{j\in[1,N]}$, utilisant la plus petite taille de pixels par

l'équation, est défini par :

$$AFE(I, I^*) = \frac{\sum_{j=0}^{N} |I_j - I_j^*|}{\frac{1}{N}\sum_{j=0}^{N} I_j^*}$$

En TE, nous nous attendons à ce que l'impact de l'échantillonnage dépende non seulement des distorsions du signal dues à la seule étape de voxelisation (taille des voxels notamment), mais aussi de la résolution spatiale et du bruit dans les images considérées, tous deux affectés par la reconstruction (en particulier le nombre d'itérations pour les algorithmes itératifs) et des mesures quantitatives réalisées sur les images reconstruites (activité maximale, activité moyenne, ...). Le but de cette étude a donc été de déterminer l'impact de l'échantillonnage spatial d'une distribution d'activité sur des métriques d'intérêt en TE dans les images reconstruites.

4.3.2 Matériel et méthode

Fantômes

Une source ponctuelle de fluor 18 a été modélisée analytiquement dans GATE. Le point a ensuite été remplacé successivement par 26 approximations cubiques du point. Les cubes, centrés sur la position du point et de côté croissant (entre 0.01 et 0.1 mm par pas de 0.01 mm, entre 0.1 à 1 mm par pas de 0.1 mm puis entre 1 mm et 8 mm par pas de 1 mm) se sont vues assigner une activité totale égale à celle du point. Deux niveaux d'activité, 1 MBq et 1 kBq, sont considérés afin de mesurer l'impact du bruit dans les données. Pour chaque activité, les sources sont placées dans l'air à 5 mm du centre du champ de vue dans le plan transaxial central du tomographe décrit dans le paragraphe ci-dessous.

En plus du point source, nous avons modélisé dans GATE deux fantômes composés de 6 inserts de tailles décroissantes et inclus dans un cylindre d'eau de 20 cm de diamètre et 18 cm de hauteur, centré dans le champ de vue du tomographe et dont l'axe est parallèle à l'axe du tomographe. La concentration d'activité dans le cylindre C vaut 5.3 kBq.cc^{-1}, selon les recommandations de l'association américaine des fabricants de matériel électrique (National Electrical Manufacturers Association 2001). Les barycentres des inserts sont équirépartis sur le cercle de rayon 5 cm centré sur le centre du cylindre et inclus dans le plan transaxial central de ce dernier. Le premier fantôme est constitué d'inserts sphériques notés S6, S5, S4, S3, S2, S1 composés d'eau et de diamètres décroissants 30, 20, 15, 10, 8, 5 mm. Le deuxième fantôme est identique au premier où les inserts sphériques ont été remplacés par des inserts cylindriques notés C6, C5, C4, C3, C2, C1 de diamètres 10, 5, 4, 3, 2, 1 mm et de 5 cm de long dont les axes sont parallèles à l'axe de C. Le rapport d'activité dans les inserts par rapport au fond est fixé à 8. Les fantômes utilisés ont été modélisés analytiquement puis les inserts ont été échantillonnées avec des voxels cubiques de côté 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 mm et importés dans GATE. Le cylindre C est toujours décrit analytiquement.

Nous illustrons enfin les conséquences du choix de l'échantillonnage sur la tête du fantôme anthropomorphique XCAT doté d'un milieu atténuant et d'une distribution d'activité réalistes présentés plus en détail au paragraphe 4.2 (tableaux 4.2 et 4.3). La distribution d'activité du fantôme a été

échantillonnée avec des voxels cubiques de 1 mm, 2 mm et 4 mm de côté, pour un échantillonnage du milieu atténuant par des voxels cubiques de 1 mm de côté.

Acquisitions simulées et reconstruction

L'acquisition TEP d'une durée de 10 minutes par le tomographe clinique Gemini GXL (voir le paragraphe 4.4.2) des 71 distributions a été simulée avec GATE. Afin de caractériser le bruit de mesure, 9 réplicats supplémentaires des acquisitions correspondants aux trois types de fantômes analytiques, où seule la graine du générateur aléatoire est modifiée, ont été simulés.

Les images ont été reconstruites par un algorithme OSEM avec 10 sous-ensembles et 10 itérations. Les coïncidences vraies des points sources ont été reconstruites, mimant une correction idéale de l'atténuation et des coïncidences fortuites et diffusées. Pour les fantômes cylindriques, l'algorithme incluait (équation 2.14) les corrections d'atténuation, des coïncidences fortuites et diffusées. Les coïncidences fortuites ont été estimées par une fenêtre de retard. Les coïncidences diffusées ont été estimées par simulation MC (voir le paragraphe 4.4.2). La FDP a été modélisée comme une fonction gaussienne isotrope stationnaire de 4 mm Largeur à Mi-Hauteur (LMH) et appliquée dans l'espace image (Sureau *et al.* 2008). Les images des points et cubes sources ont été reconstruites avec des voxels cubiques de 0.5 mm de côté. Les images des sources à 1 Mbq ont, de plus, été reconstruites avec des voxels cubiques de 4 mm de côté afin de déterminer si la taille du voxel simulé devait être fonction de la taille de l'échantillonnage de l'image reconstruite. Les fantômes avec inserts ont été reconstruits avec des voxels cubiques de 1 mm de côté. La résolution spatiale, estimée par ajustement de la distribution réelle convoluée par des fonctions gaussiennes sur l'image réelle, valait 3 mm sur points sources et environ 6 mm sur les fantômes cylindriques.

Analyse

L'impact de l'échantillonnage du point source a été évalué à l'aide de l'erreur sur le voxel d'intensité maximale E_{max} et de l'erreur en valeur absolue normalisée E_{abs} dans un VOlume d'Intérêt (VOI) de 6 cm de diamètre composé de N voxels entre le fantôme voxelisé, noté $(I_j)_{j\in[1,N]}$, et les R réplicats du fantôme analytique, notés $(I_j^r)_{j\in[1,N],r\in[1,R]}$:

$$E_{max}(I) = \frac{|\underset{j\in V}{max}(I_j) - \sum_{r=1}^{R} \underset{j\in V}{max}(I_j^r)/R)|}{\sum_{r=1}^{R} \underset{j\in V}{max}(I_j^r)/R} \tag{4.2}$$

$$E_{abs}(I) = \frac{\sum_{j=1}^{N} |I_j - I_j^*|}{\sum_{j=1}^{N}\sum_{r=1}^{R} I_j^r/R} \tag{4.3}$$

L'erreur due au bruit a été calculée pour I égal à chaque réplicat analytique où les sommes sur les réplicats sont calculées sur les 9 réplicats restants.

L'impact de l'échantillonnage sur les fantômes avec inserts a été étudié qualitativement en visualisant les images reconstruites puis les profils transaxiaux à travers les lésions. Des mesures quantitatives Q_{max} et Q_{mean} (équations 4.4 et

4.5) ont été réalisées en déterminant dans les régions réelles V le voxel d'intensité maximale et la moyenne des intensités. La variation relative de ces grandeurs entre les versions analytiques et voxelisées des fantômes est égale à la variation de mesures quantitatives SUV_{max} et SUV_{mean} réalisées couramment en clinique.

$$Q_{max}(I) = \underset{j \in V}{max}(I_j) \tag{4.4}$$

$$Q_{mean}(I) = \frac{\sum_{j \in V} I_j}{Card(V)} \tag{4.5}$$

Enfin, nous avons comparé les profils dans la moëlle osseuse du fantôme anthropomorphique en termes de forme, amplitude et localisation des extrema locaux.

4.3.3 Résultats

Mesures sur point source

La figure 4.8 présente les mesures E_{max} et E_{abs} sur les images du point source de 1 MBq reconstruites avec des voxels de 0.5 mm et de 4 mm de côté et sur l'image du point source de 1 kBq reconstruite avec des voxels de 0.5 mm de côté en fonction de la valeur d'échantillonnage.

Un agrandissement entre 0 mm (réplicats analytiques) et 1 mm est présenté sur les figures 4.8c et 4.8d pour les points source de 1 MBq.

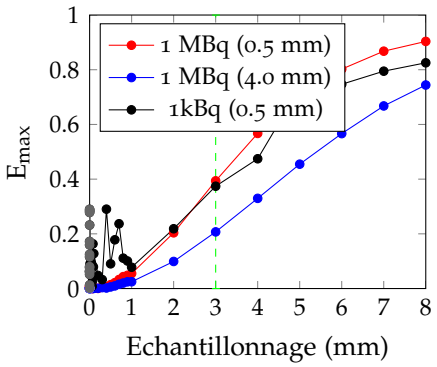
Remarquons tout d'abord que les mesures réalisées à partir des fantômes voxelisés convergent bien vers celles mesurées sur les réplicats analytiques (points correspondants à l'échantillonnage égal à 0), contrairement à ce qui fut observé par Goertzen *et al.* (2002), démontrant que le traitement des sources voxelisées par GATE/GEANT4 converge bien vers celui des sources analytiques lorsque les voxels deviennent de plus en plus fins.

A 1 MBq, les valeurs de E_{max} et E_{abs} pour les fantômes échantillonnés fluctuent autour de la moyenne des 10 réplicats analytiques jusqu'à approximativement 0.5 mm (lignes pointillées des figures 4.8c et 4.8d), et ce pour les deux tailles de voxel reconstruit. A partir de 0.5 mm, E_{max} et E_{abs} sont systématiquement supérieures à toutes les valeurs obtenues sur les réplicats analytiques, et ce pour les deux tailles de voxels reconstruits. A 1 kBq (voxels reconstruits de 0.5 mm de côté), les valeurs de E_{max} et E_{abs} pour les fantômes échantillonnés fluctuent autour de la moyenne des 10 réplicats analytiques jusqu'à approximativement 3 mm (lignes pointillées des figures 4.8a et 4.8b). A partir de 3 mm, E_{max} et E_{abs} sont systématiquement supérieures à toutes les valeurs obtenues sur les réplicats analytiques.

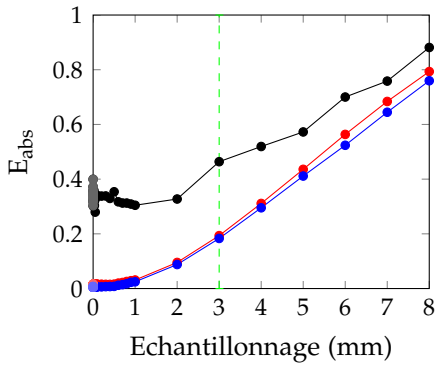
Mesures sur fantômes

La figure 4.9 présente les images reconstruites des fantômes avec inserts sphériques et cylindriques analytiques (4.9a et 4.9c) puis échantillonnés à 4 mm (4.9b et 4.9d).

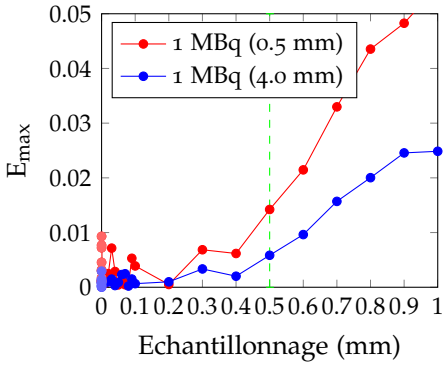
Les figures 4.9b et 4.9d mettent en évidence des artéfacts notamment aux bords des inserts (S6). Les inserts les plus petits sont parfois déformés (S2)



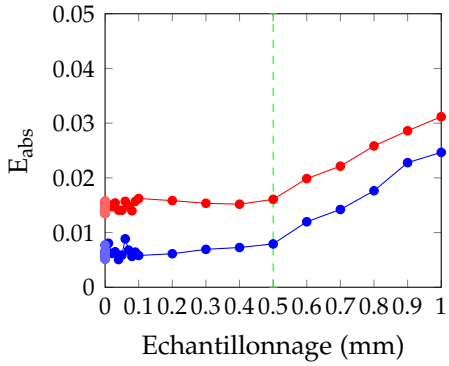
(a) E_{max} *en fonction de l'échantillonnage*



(b) E_{abs} *en fonction de l'échantillonnage*



(c) E_{max} *en fonction de l'échantillonnage*



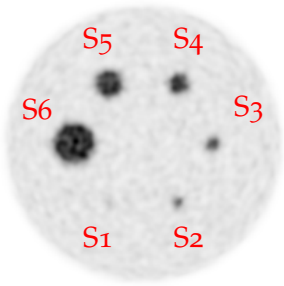
(d) E_{abs} *en fonction de l'échantillonnage*

FIGURE 4.8 – *Erreurs E_{max} et E_{abs} introduites par l'échantillonnage sur la reconstruction de sources ponctuelles de 1 MBq et 1 kBq (voxels reconstruits de 0.5 mm ou 4 mm de côté). La ligne verticale correspond à la valeur d'échantillonnage au delà de laquelle l'erreur mesurée est supérieure aux erreurs sur les réplicats.*

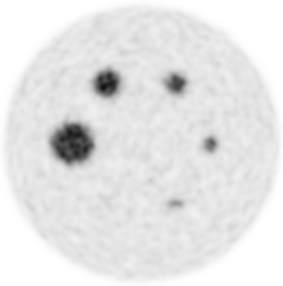
voire non observables à l'œil nu sur l'image correspondant à la source échantillonnée tandis qu'ils sont visibles sur l'image correspondant au fantôme analytique (S1, C3).

Les figures 4.10 et 4.12 présentent les profils à travers les 6 inserts des deux fantômes où chaque courbe représente une des 6 valeurs d'échantillonnage. La zone grisée représente la région moyenne $\pm$ 1 écart-type des 10 réplicats analytiques. Jusqu'à un échantillonnage de 2 mm inclus pour les deux fantômes (courbes oranges), les images reconstruites à partir des distributions d'activités échantillonnées présentent peu de différences par rapport à celles obtenues à partir des réplicats analytiques. A 4 mm (courbe bleu clair), les profils apparaissent nettement déformés pour S4 à S1 et C6 à C2. Les plus grosses sphères S6 et S5 sont peu affectées par l'échantillonnage et C1 n'est jamais reconstruit.

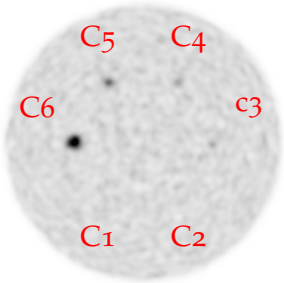
Les figures 4.11 et 4.13 présentent les variations de mesures Q_{max} et Q_{mean} en fonction de l'échantillonnage des 6 inserts de chacun des deux fantômes. Pour les deux fantômes, les valeurs de Q_{max} et Q_{mean} fluctuent autour de la moyenne obtenue à partir des réplicats analytiques jusqu'à 1 mm. A partir de 2 mm, on observe une tendance à la sous-estimation de Q_{max} et Q_{mean} par rapport à la valeur la plus basse obtenue sur les réplicats analytiques. A 4 mm, Q_{max} est sous-estimés d'au moins 6%, 17%, 6% et 11% dans les sphères de 5 mm, 8 mm, 10 mm et 15 mm de diamètre et de 10%, 22%, 7%, 15% dans les cylindres de 10 mm, 5 mm, 4 mm et 3 mm de diamètre par rapport à la



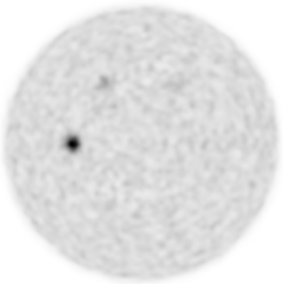
(a) *inserts sphériques analytiques*



(b) *inserts sphériques voxelisés (4 mm)*



(c) *inserts cylindriques analytiques*



(d) *inserts cylindriques voxelisés (4 mm)*

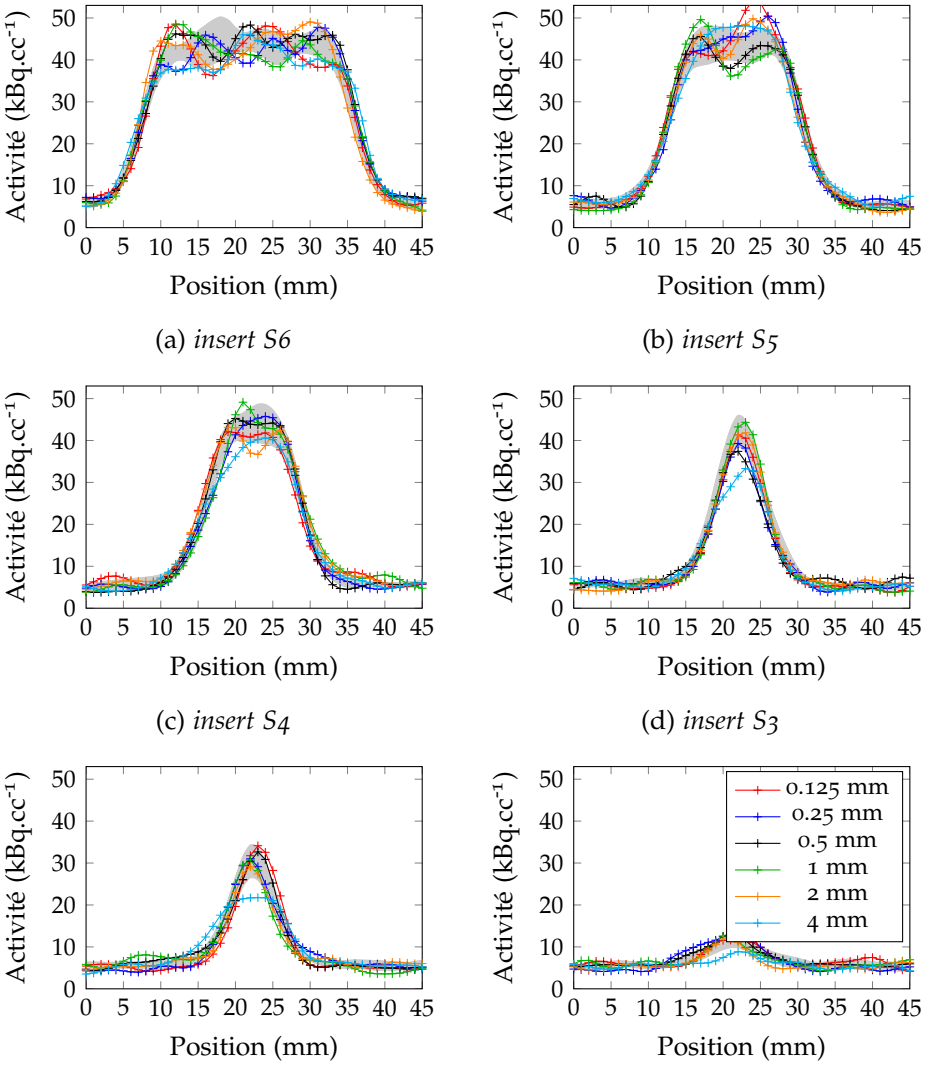
FIGURE 4.9 – *Images reconstruites (OSEM 10 itérations, 10 sous-ensembles) des fantômes avec inserts (sphériques et cylindriques) analytiques et voxelisés.*

valeur la plus basse obtenue sur les réplicats. Les deux plus grosses sphères (> 15 mm) et les plus petits cylindres (< 3 mm) , mal ou pas reconstruits, sont moins affectés en regard des fluctuations statistiques. A 4 mm, Q_{mean} est sous-estimé de 1% à 7% sur les sphères, et de 1% à 23% sur les cylindres (sauf sur le cylindre de 1 mm, non visible). Les figures 4.14 et 4.15 présentent les mesures Q_{max} et Q_{mean} en fonction de l'échantillonnage des 6 inserts de chacun des deux fantômes reconstruits avec 5 itérations. Les mêmes tendances sont observées.

Mesures sur fantôme anthropomorphique

La figure 4.16 présente des sections transverses d'images TEP correspondant au fantôme anthropomorphique échantillonné à 1 mm, 2 mm et 4 mm. La figure 4.17 présente des profils tracés dans la moëlle osseuse (en pointillés sur la figure 4.16b).

Le profil du fantôme échantillonné à 2 mm ou 4 mm présente des distorsions et une baisse de contraste par rapport à un échantillonnage à 1 mm. La réduction de contraste est importante puisque le rapport pic-vallée passe de 7.9 kBq.cc^{-1} à 2.6 kBq.cc^{-1} entre 1 mm et 4 mm. A 2 mm, les extrema locaux sont déplacés jusqu'à 2 mm et la variation des valeurs d'activité reconstruites vaut 12 % en moyenne et atteint un maximum de 44%. A 4 mm, le profil présente un extremum supplémentaire et les extrema sont déplacés jusqu'à 5 mm. La variation d'activité vaut 20% en moyenne sur le profil et atteint un maximum de 68%.

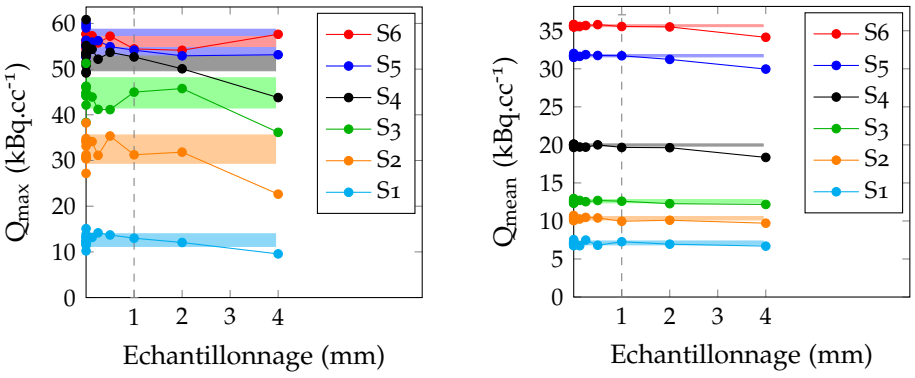


(a) *insert S6* (b) *insert S5*

(c) *insert S4* (d) *insert S3*

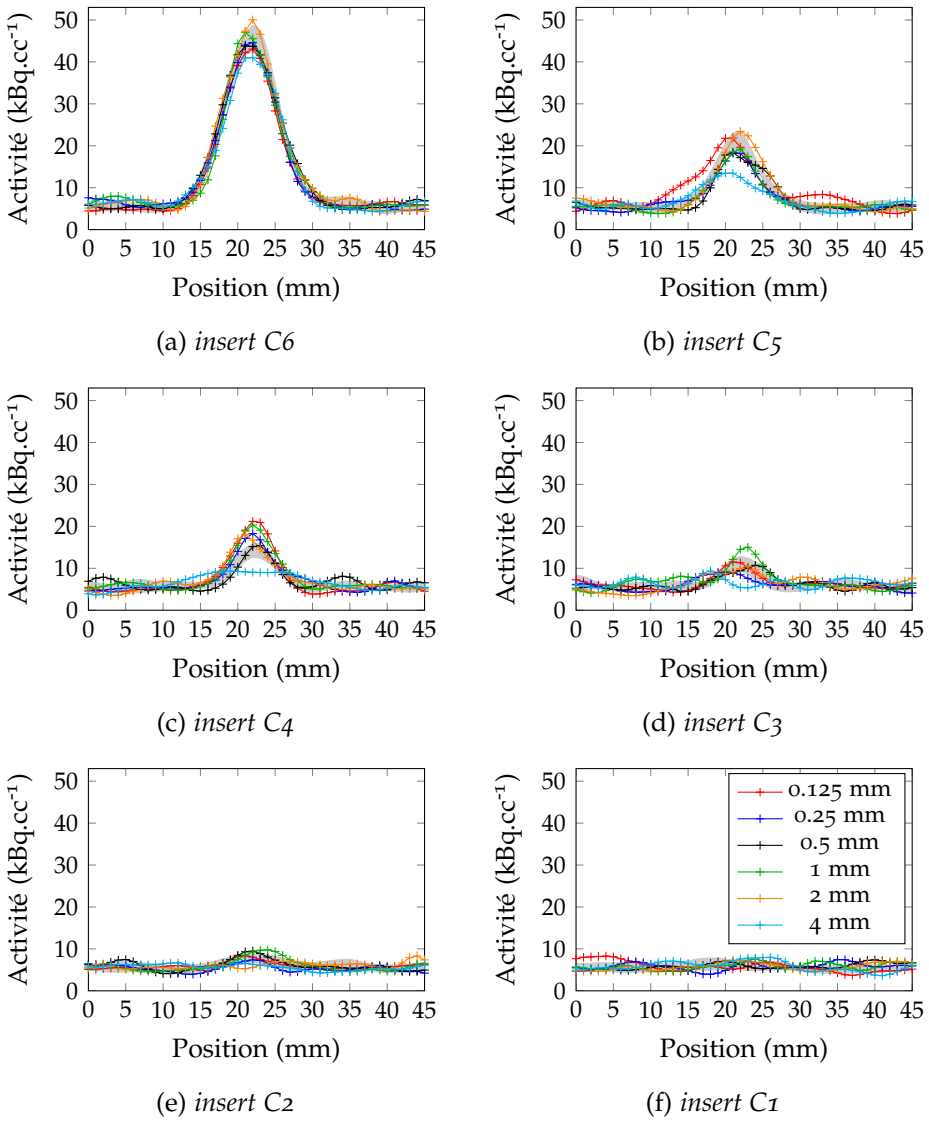
(e) *insert S2* (f) *insert S1*

FIGURE 4.10 – *Profils d'activités sur les images reconstruites (10 itérations, 10 sous-ensembles) des fantômes avec inserts sphériques analytiques et voxelisés.*



(a) Q_{max} (b) Q_{mean}

FIGURE 4.11 – *Activités Q_{max} et Q_{mean} dans les inserts sphériques reconstruits (OSEM 10 itérations, 10 sous-ensembles) en fonction de l'échantillonnage de la distribution réelle d'activité (0 : distribution analytique). Les rectangles ombrés correspondent aux domaines de valeurs moyenne ± 1 écart-type sur les réplicats.*

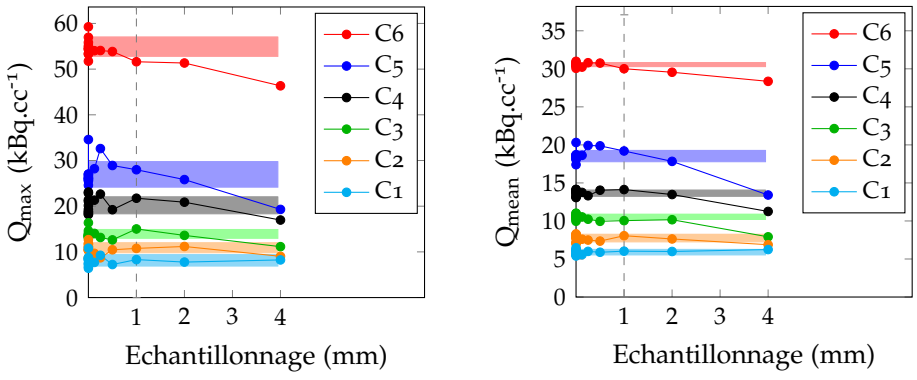


(a) *insert C6* (b) *insert C5*

(c) *insert C4* (d) *insert C3*

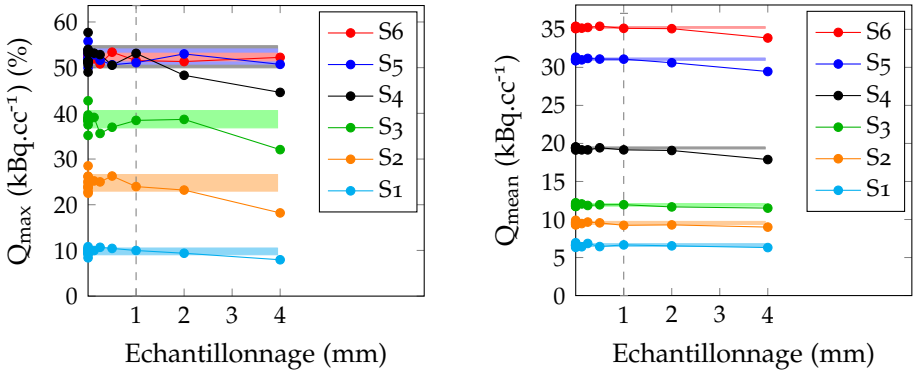
(e) *insert C2* (f) *insert C1*

FIGURE 4.12 – *Profils d'activités sur les images reconstruites (OSEM 10 itérations, 10 sous-ensembles) des fantômes avec inserts cylindriques analytiques et voxelisés.*



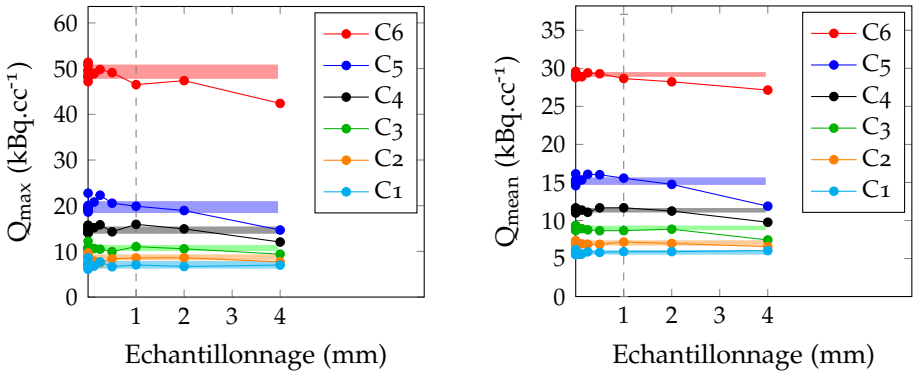
(a) Q_{max} (b) Q_{mean}

FIGURE 4.13 – *Activités Q_{max} et Q_{mean} dans les inserts cylindriques reconstruits (OSEM 10 itérations, 10 sous-ensembles) en fonction de l'échantillonnage de la distribution réelle d'activité (0 : distribution analytique). Les rectangles ombrés correspondent aux domaines de valeurs moyenne ± 1 écart-type sur les réplicats.*



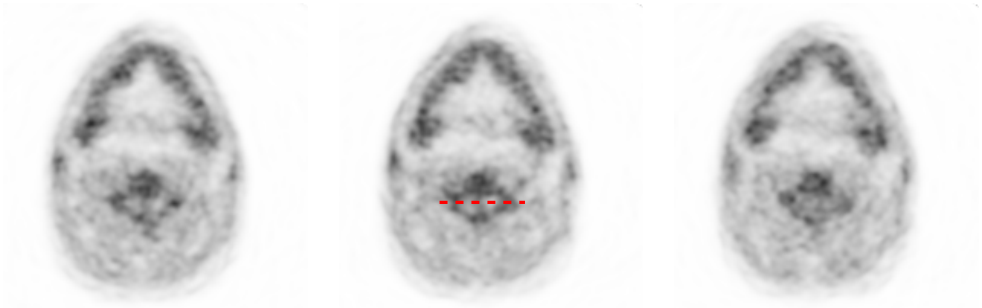
(a) Q_{max} (b) Q_{mean}

FIGURE 4.14 – *Activités Q_{max} et Q_{mean} dans les inserts sphériques reconstruits (OSEM 5 itérations, 10 sous-ensembles) en fonction de l'échantillonnage de la distribution réelle d'activité (0 : distribution analytique). Les rectangles ombrés correspondent aux domaines de valeurs moyenne ± 1 écart-type sur les réplicats.*



(a) Q_{max} (b) Q_{mean}

FIGURE 4.15 – *Activités Q_{max} et Q_{mean} dans les inserts cylindriques reconstruits (OSEM 5 itérations, 10 sous-ensembles) en fonction de l'échantillonnage de la distribution réelle d'activité (0 : distribution analytique). Les rectangles ombrés correspondent aux domaines de valeurs moyenne ± 1 écart-type sur les réplicats.*



(a) *voxels de 1 mm* (b) *voxels de 2 mm* (c) *voxels de 4 mm*

FIGURE 4.16 – *Images reconstruites (OSEM 5 itérations, 10 sous-ensembles) du fantôme XCAT échantillonné avec des voxels de 1, 2 et 4 mm de côté.*

4.3.4 Discussion

Dans ce paragraphe, nous avons présenté ce qui constitue la première étude concernant l'échantillonnage des distributions d'activités en TE. Bien que cette question soit très communément rencontrée lors de simulations d'examens à partir de sources voxelisées, la majorité des articles utilisant des simulations

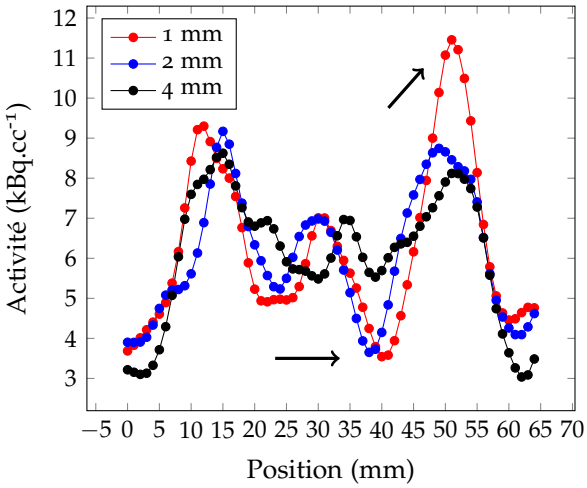


FIGURE 4.17 – *Profils dans la moëlle osseuse du fantôme XCAT échantillonné avec des voxels de 1, 2 et 4 mm de côté. Les flêches pointent sur les valeurs utilisées pour calculer les rapports d'activité pic sur vallée mentionnés dans le texte.*

d'examens réalistes à partir de distributions discrètes ne mentionnent pas le paramètre d'échantillonnage et ne le justifient pratiquement jamais. S'il est évident qu'un échantillonnage trop grossier induira des distorsions par rapport à une distribution continue, un échantillonnage fin peut aussi apparaître inutile compte tenu de la résolution spatiale limitée des tomographes. Nous avons démontré qu'une voxelisation aussi fine que 0.5 mm (figure 4.8) pouvait induire une différence dans les images reconstruites dissociable du bruit de mesure. Sur des images de structures de tailles et activités réalistes, un échantillonnage trop grossier, par exemple égal à la résolution du système ou à la plus petite taille des cristaux (4 mm dans notre cas), pourra induire des distorsions ou des erreurs de détection (figure 4.9). Rapporter la taille d'échantillonnage aux seules caractéristiques du système (la taille des cristaux, résolution spatiale) ou de la reconstruction (la taille des voxels reconstruits comme proposé par Goertzen *et al.* (2002) en TDM, le nombre d'itérations) n'est pas adapté. En effet, les résultats sur points source à 1 MBq reconstruits avec des voxels de 4 mm ont montré des erreurs observables pour des échantillonnages inférieurs à 2 mm (figures 4.8c et 4.8d). Lorsque le nombre d'itérations augmente, la résolution spatiale est améliorée mais l'augmentation de bruit dans les images ne fait pas évoluer sensiblement la valeur de l'échantillonnage requis (comparaison des figures 4.11 et 4.14). La taille des voxels reconstruits ne semble pas non plus affecter de façon majeure les résultats comme l'ont montré les résultats sur points source reconstruits avec des voxels de 0.5 mm et de 4 mm (figure 4.8c et 4.8d). Comme l'ont montré les résultats sur points source, le contraste et le niveau de bruit associés à la distribution d'activité doivent aussi être considérés.

Dans des conditions réalistes (taille et contraste de l'objet, système d'acquisition clinique, reconstruction itérative), nous avons pu mettre en évidence une valeur d'échantillonnage de 1 mm dépendant peu de la taille de la structure comme l'ont montré les résultats sur fantômes avec inserts sphériques et cylindriques. Un échantillonnage inadapté (par exemple pris égal à la taille des cristaux) peut induire une sous-estimation des mesures de type SUV_{max} ou SUV_{mean} sur images reconstruites de plus de 20% par rapport à une descrip-

tion continue sur fantôme cylindrique (figure 4.11) ou encore une réduction d'un facteur 3 du contraste sur fantôme anthropomorphique (figure 4.17).

Dans notre étude, nous n'avons pas étudié l'échantillonnage de la distribution d'atténuation. Cependant, cet effet sera négligeable si la structure d'intérêt n'est pas à l'interface de milieux de densités très différentes (par exemple air/tissu mou ou tissu mou/os ou air/os) (Bacharach et Buvat 1995).

4.4 Simulations réalistes d'examens TEP-FDG de lésions athéromateuses

4.4.1 Introduction

Les simulations MC permettent de simuler avec précision le parcours des photons, de leur lieux d'annihilation dans le patient jusqu'à leur détection par les cristaux à scintillation. Nous avons vu au paragraphe 4.2 le modèle de patient que nous avons employé. Le réalisme de simulations tiendra de plus à la précision avec laquelle chaque élément de la chaîne d'acquisition décrite au chapitre 2 est modélisé. Nous explicitons ici les modèles physiques utilisés, le modèle de tomographe, la description du patient et le protocole d'acquisitions qui ont été implémentés dans GATE de sorte à maximiser le réalisme des simulations tout en minimisant le temps de calcul nécessaire.

4.4.2 Matériel et méthode

Modèles physiques et navigation

Les particules initiales simulées sont des positons dont le spectre en énergie est celui du fluor 18. Le parcours du positon jusqu'à l'annihilation et l'acolinéarité des photons sont donc simulés. Les sections efficaces des effets subis par les photons d'annihilation (effet photoélectrique, diffusion Compton, diffusion Rayleigh) suivent le modèle de Livermore de Geant4, adapté aux énergies inférieures à 1 GeV. Les modèles physiques des positons suivent les modèles de la bibliothèque Penelope. Afin d'accélerer le temps de calcul, des coupures en énergie à 100 keV ont été appliquées aux photons permettant d'accélérer les calcul de 35% sans altérer le nombre d'événements détectés (Mitev *et al.* 2009). Nous avons utilisé le module de navigation dans les volumes compressés de GATE (Taschereau et Chatziioannou 2010).

Modélisation du tomographe

Le tomographe GEMINI GXL (figure 4.18), dont nous rappelons ici les caractéristiques, a été modélisé dans GATE par Stute (2010). Le GEMINI GXL fait partie de la famille des tomographes GEMINI commercialisé par Philips et comprend 28 blocs de 22x29 cristaux en GSO de 4x6x30 mm espacés les uns des autres de 0.3 mm et organisés selon une géométrie cylindrique de diamètre interne égal à 82.0 cm et de longueur égale à 18.2 cm. Le tomographe est complété aux extrémités par deux anneaux de plomb de 28.6 mm d'épaisseur.

La résolution en énergie est fixée en post-traitement dans GATE à 15% de 511 keV. Un fenêtrage en énergie a été fixé à 410 et 665 keV. Ces valeurs sont celles utilisées par le constructeur. Les Lignes De Réponse (LDRs) sont

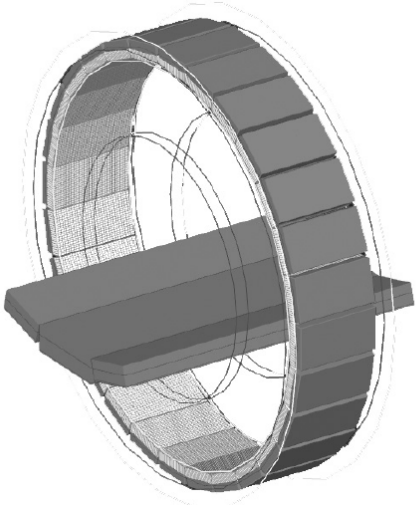


FIGURE 4.18 – *Tomographe GEMINI (Lamare* et al. *2006).*

considérées valides si elles sont espacées d'au moins 169 cristaux radialement, correspondant à des champ de vue transaxial et axial de 57.6 cm et 18.0 cm.

Les coïncidences multiples sont éliminées et les coïncidences fortuites sont estimées par fenêtre retardée de 500 ns d'une durée de 8 ns. Les coïncidences diffusées sont issues de la convolution selon les composantes axiales et transaxiales des coïncidences ayant diffusé une fois avec une fonction monoexponentielle décroissante isotrope. Les coïncidences vraies, diffusées et retardées sont stockées selon un format sinogramme brut de 71750756 éléments. Aucun temps mort n'est modélisé (les valeurs n'ont pas été rendues publiques par le constructeur). Les Tubes Photo-Multiplicateurs (TPM) n'ont pas été modélisés mais l'effet de partage de lumière est modélisé a posteriori par étalement des coïncidences promptes suivant la position axiale et transaxiale selon une loi de probabilité monoexponentielle décroissante dont les paramètres ont été ajustés sur des acquisitions réelles (Stute 2010). Enfin, un sinogramme de normalisation a été généré selon la méthode des composantes de Meikle et Badawi (2005) adaptée aux simulations MC par (Pépin *et al.* 2011).

Modélisation du patient

Les images de labels et de distribution d'activité définies au paragraphe 4.2 ont été ré-échantillonnées à 1 mm, valeur pour laquelle l'échantillonnage de la carte d'activité n'induit pas de biais important en regard du bruit dans les images comme nous l'avons montré dans la section 4.3. Compte tenu des contraintes en taille mémoire, un échantillonnage aussi fin a été permis en modélisant le patient en dehors du champ de vue par deux cylindres de volume et hauteur identiques aux parties supérieures et inférieures du patient. L'activité dans les cylindres est homogène et égale à l'activité hors du champ de vue. Le rapport de concentration d'activité entre cylindres supérieur et inférieur a été mesuré sur des acquisitions réelles corps entier suivant le même protocole d'acquisition-reconstruction que celui utilisé pour définir les cartes d'activité.

Acquisitions simulées

Nous avons généré 36 acquisitions de lésions des artères carotides communes, localisées à la même position, dont les paramètres de longueur L, d'extension angulaire ω et de contraste par rapport au sang TBR_{vrai} ont pris les valeurs L =10, 20 et 30 mm, ω =60, 180 et 300 degrés et TBR_{vrai} =1, 2, 4 et 8.

Reconstruction

Les images ont été reconstruites avec un algorithme OSEM, où la projection était réalisée avec la méthode du lancer de rayon de Siddon (Siddon 1985) avec des voxels reconstruits cubiques de 4 mm de côté. Les coefficients d'atténuation à 511 keV ont été calculés à l'aide de la base de données XCOM (Berger *et al.* 2010) puis projetés analytiquement. Les images ont été corrigées de l'atténuation, des fortuits et des diffusés pendant la reconstruction selon l'équation 2.14. Les valeurs des voxels de l'image étaient exprimées en kBq.cc^{-1} après application d'un facteur multiplicatif. Ce facteur a été déterminé selon une courbe d'étalonnage, calculée à partir d'une source homogène cylindrique d'eau.

Protocole moyen

Les valeurs de l'indice κ, égal à l'activité au moment de l'acquisition multipliée par la durée de l'acquisition, du nombre d'itérations effectives, de la taille de voxel précédemment définies étaient toutes comprises dans l'intervalle moyenne $\pm$ 1 écart type des valeurs rapportées au chapitre 3. Les paramètres non numériques (algorithme, types de corrections) étaient les paramètres les plus fréquemment rencontrés. Dans la suite de ce manuscrit, nous appellerons protocole moyen le protocole correspondant à l'ensemble de ces paramètres d'acquisition et de reconstruction.

4.4.3 Résultats

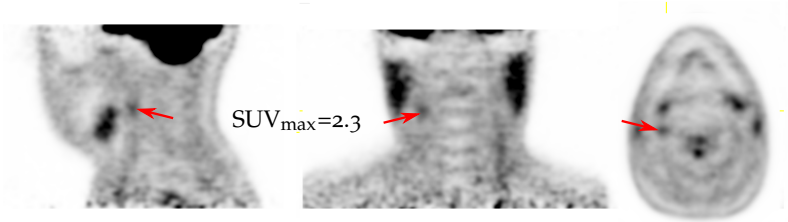
Chacune des 36 acquisitions simulées a représenté 341 jours-cpu distribués sur 2048 cœurs (soient 4 heures effectives) et a été permise grâce au Très Grand Centre de Calcul du CEA (`http://www-hpc.cea.fr/fr/complexe/tgcc.htm`).

La figure 4.20 montre une coupe sagitale sur une lésion (L=30 mm, ω=300 deg.) reconstruite avec 60 itérations sans modèle de FDP.

La figure 4.21 représente les valeurs d'activité mesurées en SUV_{max} obtenues pour l'ensemble des lésions reconstruites Ces valeurs sont comprises entre moins de 1 et plus de 4, et sont du même ordre de grandeur que les valeurs relevées dans la littérature (voir le paragraphe 3.3.4), où SUV_{max} variait entre 1.8 $\pm$ 0.3 et 2.9 $\pm$ 0.8 selon l'étude. Les lignes horizontales correspondent aux valeurs SUV réelles et indiquent une erreur de mesure importante que nous étudierons plus en détail au chapitre 5.

4.4.4 Discussion

Nous avons présenté dans ce paragraphe une méthodologie permettant de simuler avec un réalisme maximal des acquisitions TEP. Nous avons utilisé un



(a) *reconstruction (OSEM, 60 itérations effectives) avec modélisation de la FDP d'une acquisition simulée*



(b) *reconstruction (OSEM, 60 itérations effectives) avec modélisation de la FDP d'une acquisition réelle*

FIGURE 4.19 – *Images reconstruites d'une acquisition simulée et d'une acquisition réelle.*

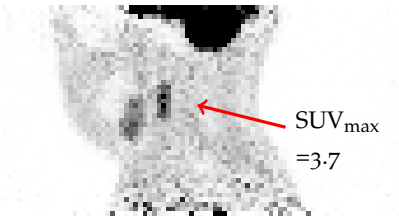


FIGURE 4.20 – *Coupe sagittale traversant la lésion d'une image reconstruite (OSEM 6 itérations, 10 sous-ensembles) à partir d'une acquisition simulée.*

fantôme finement échantillonné dans le champ de vue. Malgré le choix des paramètres de simulation optimisés, notamment les coupures, le temps de calcul reste extrêmement long. La valeur de l'échantillonnage reste importante (1 mm, égale à l'épaisseur de la lésion inflammatoire) en regard des dimensions de la lésion, mais nous avons montré à la section précédente que cette valeur n'induisait pas, pour la carte d'activité, de biais discernable des fluctuations statistiques en présence d'un bruit réaliste dans les images. L'échantillonnage de la carte d'atténuation n'a pas été étudié mais celui-ci n'est pas critique car la région autour des artères carotides est essentiellement constituée de fluides et de tissus mous. Cette question devra être étudiée plus précisément lorsque d'autres segments artériels (au niveau de la crosse aortique par exemple, proche des poumons) seront considérés. D'autre part, le modèle de patient est statique : les mouvements cardiaques et respiratoires ne sont pas modélisés, contrairement aux simulations de Delso *et al.* (2011). Nous pensons que les perturbations induites sont modérées sur des lésions des artères carotides. Des corrections de mouvement sont par ailleurs développées et permettraient d'augmenter de plus de 30% le contraste mesuré sur des lésions cardiaques Petibon *et al.* (2014). Là encore, cette question devra être reconsidérée sur des lésions aortiques et surtout coronaires plus sensibles au mouvements cardiorespiratoires.

Concernant les valeurs SUV mesurées, celles-ci sont comparables à ce qui

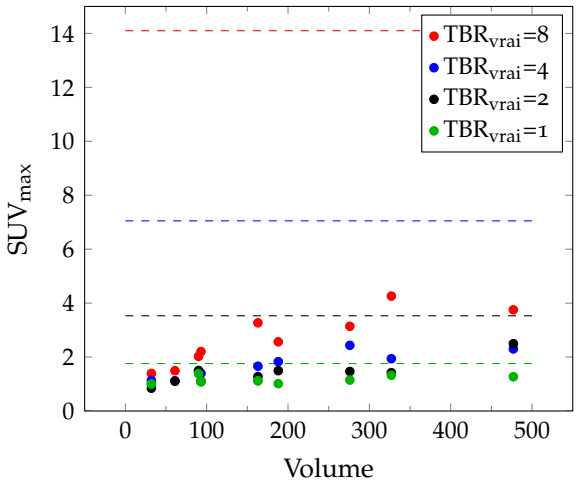


FIGURE 4.21 – *Activités maximales SUV_{max} dans la région réelle en fonction des paramètres géométriques et métaboliques de la lésion simulée.*

est rapporté dans la littérature (tableau 3.5). Les images simulées ont un aspect globalement plus bruité que les images correspondant aux acquisitions réelles (voir la figure 1.9) . Ceci est probablement dû au fait qu'un post-filtrage (ou un filtre inter itération) est généralement appliqué par défaut dans les reconstructions cliniques (Delso *et al.* 2011). Nous étudierons l'impact de ce paramètre dans le chapitre suivant. Parmi les lésions simulées, certaines ne sont pas détectables à l'œil nu avec les protocoles mentionnés dans ce paragraphe. Ces lésions nous permettront cependant d'étudier les limites de détectabilité et les performances des différentes approches de reconstruction et de quantification au chapitre 5.

Synthèse et conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la méthode que nous avons mise en œuvre pour simuler des images TEP de patients présentant des lésions athéromateuses inflammatoires. Elle inclut la modélisation du patient, de la physique des particules, du tomographe et de la reconstruction, dont nous avons maximisé le réalisme. La description géométrique des structures anatomiques et fonctionnelles d'un fantôme anthropomorphique existant a d'abord été modifiée pour y inclure un modèle de lésion athéromateuse inflammatoire. La distribution du [18F]-FDG et la composition des tissus ont été mesurées sur des acquisitions cliniques réelles ou extraites de la littérature. Ainsi, nous avons produit 36 simulations d'acquisitions par un tomographe clinique de patients présentant une lésion de géométrie (longueur, extension angulaire) et d'activité inflammatoire variable.

Notre approche présente l'avantage, contrairement aux modèles utilisés jusqu'ici (Burg *et al.* 2013, Delso *et al.* 2011, Petibon *et al.* 2014), d'un modèle de lésion réaliste puisqu'elle a été définie précisément à partir de descriptions histologiques de parois vasculaires et de lésions athéromateuses. Les mouvements cardiorespiratoires ne sont pas inclus mais leur impact est supposé faible sur les artères carotides et des corrections sont actuellement proposées (Petibon *et al.* 2014). Dans nos simulations, nous n'avons pas fait varier l'activité sanguine. Ce paramètre pourrait être évalué dans une future étude afin, no-

tamment, de déterminer les erreurs introduites par le dénominateur dans les quantifications par l'indice rapport d'activité entre la lésion et le sang, Target to Blood Ratio en anglais (TBR).

Dans le chapitre suivant, nous nous appuyons sur les acquisitions simulées pour étudier et améliorer les performances des mesures quantitatives réalisées sur ce type de lésions.

5 Caractérisation et amélioration de la quantification de la plaque en TEP

Sommaire

5.1 Quantification et effet de volume partiel 97
5.1.1 Approches pour la correction d'effet de volume partiel 97
5.1.2 Application en imagerie TEP de la plaque 98
5.2 Performances des méthodes actuelles de quantification . . 99
5.2.1 Introduction 99
5.2.2 Matériel et méthode 100
5.2.3 Résultats 101
5.2.4 Discussion 104
5.3 Evaluation de modèles de FDP 105
5.3.1 Introduction 105
5.3.2 Matériel et méthode 107
5.3.3 Résultats 109
5.3.4 Discussion 112
5.4 Correction de volume partiel et quantification 112
5.4.1 Introduction 112
5.4.2 Matériel et méthode 114
5.4.3 Résultats 116
5.4.4 Discussion 123
Synthèse et conclusion 125

La quantification de lésions athéromateuses inflammatoires en Tomographie par Emission de Positons (TEP) présente des défis liés à la petite taille des lésions par rapport à la résolution spatiale limitée et le bruit présent dans les images. Les mesures peuvent ainsi être affectées d'erreurs de grande amplitude (voir la figure 4.20). Or, la résolution spatiale et le bruit dans les images sont très dépendants des protocoles d'acquisition, de reconstruction et

d'analyse d'image utilisés et ces derniers ne font pas consensus dans la communauté médicale, comme nous l'avons montré au chapitre 3.

Dans ce chapitre, nous proposons d'évaluer l'impact des méthodes d'acquisition et de reconstruction actuellement pratiquées sur les mesures quantitatives (paragraphe 5.2). Nous proposons d'améliorer la quantification en modélisant la Fonction de Dispersion du Point (FDP) dans la reconstruction et comparons leurs performances à celles d'une reconstruction itérative standard (paragraphe 5.3). Enfin, nous analysons la dépendance des mesures quantitatives à la géométrie et à l'activité métabolique de la lésion ainsi que l'apport d'une correction explicite d'Effet de Volume Partiel (EVP) (paragraphe 5.4). Grâce à cette analyse, nous proposons des recommandations pratiques pour la quantification de lésions inflammatoires à partir d'images TEP.

5.1 Quantification et effet de volume partiel

La résolution limitée dans les images reconstruites introduit un biais, appelé Effet de Volume Partiel (EVP), affectant la quantification sur image Tomographie par Emission de Positons (TEP) et critique lorsque les dimensions de la structure fonctionnelle sont faibles (voir le paragraphe 3.1). En l'absence de bruit, un simple filtrage (convolution par l'inverse de la Fonction de Dispersion du Point (FDP) lorsque celle-ci est linéaire et stationnaire) pourrait suffire à corriger l'image. Cette opération conduit cependant à l'amplification du bruit, non négligeable en Tomographie par Emission (TE). C'est pourquoi la correction d'EVP en TEP a suscité beaucoup de travaux dont nous exposons ci-dessous les principales stratégies. Pour plus de détails, le lecteur pourra se référer à la revue de Erlandsson *et al.* (2012).

5.1.1 Approches pour la correction d'effet de volume partiel

La nature mal posée du problème de correction d'EVP a donné lieu à une grande variété d'approches permettant de restaurer le signal dans un VOlume d'Intérêt (VOI), reposant sur des hypothèses simplificatrices plus ou moins contraignantes et intervenant aux différentes étapes du traitement du signal. Nous nous restreignons dans ce paragraphe aux méthodes où la quantification est réalisée sur les images reconstruites. A l'inverse, certains auteurs ont proposé une quantification incluant une correction de l'EVP dans l'espace des projections (Moore *et al.* 2012) plutôt que dans l'espace image, pour lequel le bruit est plus aisément modélisable. Cette méthode nécessite cependant de segmenter les images au préalable, ce qui semble peu réaliste lorsqu'on s'intéresse à des lesions athéromateuses.

Corrections post-reconstruction

Une première méthode consiste à corriger la mesure a posteriori par application d'un facteur correctif appelé Coefficient de Recouvrement d'activité (CR). Elle repose sur les hypothèses que :

i. la contribution du bruit est négligeable,
ii. la FDP h a été préalablement estimée localement,
iii. le volume métabolique a été segmenté et est représenté par une image binaire (1 dans le VOI, 0 ailleurs) notée U,
iv. l'activité métabolique dans U est constante, incluse dans une activité de fond constante a_{fond},
v. l'opérateur de quantification Q sur une image est tel que $Q(\lambda I + k\mathbf{1}) = \lambda Q(I) + k$, $\mathbf{1}$ étant l'image unité.

Il existe donc $\lambda \in \mathbb{R}^{+*}$ tel que l'activité soit égale à $A_{vrai} = \lambda U + a_{fond}\mathbf{1}$. Le CR est alors calculé comme :

$$CR(Q) = \frac{Q(U * h)}{Q(U)} \tag{5.1}$$

soit :

$$CR(Q) = \frac{Q(\frac{A_{vrai} - a_{fond}\mathbf{1}}{\lambda} * h)}{Q(\frac{A_{vrai} - a_{fond}\mathbf{1}}{\lambda})} = \frac{Q(A_{vrai} * h) - a_{fond}}{Q(A_{vrai}) - a_{fond}}$$

d'où :

$$Q(A_{vrai}) = \frac{Q(A_{vrai} * h) - a_{fond}}{CR(Q)} + a_{fond}$$

La correction par la méthode des coefficients de recouvrement consiste à estimer $Q(A_{vrai})$ à partir de l'activité mesurée égale, d'après nos hypothèses, à $Q(A_{vrai} * h)$.

Cette méthode a été introduite pour une seule région par Hoffman *et al.* (1979) puis étendue à plusieurs régions segmentées sur des modalités anatomiques et appelée méthode GTM pour Geometric Transfer Matrix par Rousset *et al.* (1998). Une variation consiste à corriger chaque voxel de l'image reconstruite par calcul de coefficients de recouvrement (nécessitant là encore de disposer d'images segmentées) sur une (Videen *et al.* 1988, Müller-Gärtner *et al.* 1992) ou plusieurs régions (Yang *et al.* 1996).

Les techniques de déconvolution itérative à partir d'un modèle de FDP, au contraire des méthodes ci-dessus, ne nécessitent aucun a priori sur les régions métaboliques du patient et sont également employées afin d'améliorer la résolution spatiale, et donc de réduire l'EVP (Van Cittert 1931, Richardson 1972, Shepp et Vardi 1982).

Corrections per-reconstruction

Une autre stratégie consiste à corriger l'image pendant la reconstruction. En particulier, le problème de la reconstruction peut être formulé dans un cadre bayésien et incorporer un a priori sur l'image (segmentation anatomique, variabilité entre les voxels,...). Les méthodes améliorant la résolution spatiale des images permettent de réduire l'amplitude de l'EVP (Reader et Zaidi 2007). C'est le cas des techniques de modélisation de la matrice système vues au paragraphe 2.5.5, proposant d'améliorer le réalisme des opérations de projection et rétroprojection dans les algorithmes itératifs. Ces méthodes ont l'avantage de ne nécessiter aucune hypothèse sur la distribution du radiotraceur. Elles sont équivalentes asymptotiquement à une reconstruction sans modèle de FDP puis une inversion en post-traitement. En revanche, la propagation du bruit est plus importante dans cette dernière approche (Rahmim *et al.* 2013).

5.1.2 Application en imagerie TEP de la plaque

Le phénomène d'EVP sur les lésions athéromateuses, bien que souvent mentionné, reste peu étudié dans la littérature. Un article concernant l'imagerie TEP au Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([18F]-FDG) de l'athérosclérose chez l'homme fait mention d'une correction d'EVP (Izquierdo-Garcia *et al.* 2009). Les auteurs ont utilisé des acquisitions réalisées sur un système hybride TEP-IRM. Une correction d'EVP a été implémentée selon la méthode GTM sur les mesures de fixation dans les artères carotides de 7 patients, à partir des segmentations de la paroi vasculaire, de la lumière et des régions environnantes sur les images d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Izquierdo-Garcia *et al.* (2009) ont alors montré que la corrélation entre les mesures de fixations, SUV_{mean} ou TBR_{mean} et le taux de transport du [18F]-FDG vers les cellules K_i déterminés par une analyse de Patlak dans la paroi vasculaire segmentée était augmentée par la correction. Une difficulté pour l'implémentation de méthodes de correction de volume partiel tient au fait que la zone inflammatoire

des lésions athéromateuses ne coïncide généralement pas avec les régions détectables sur les images anatomiques. En Tomodensitométrie (TDM), la paroi vasculaire n'est même pas distinguable de la lumière, ce qui reste possible en IRM. Burg *et al.* (2013) ont implémenté deux types de correction sur des acquisitions TEP simulées d'hyperfixations diffuses dans la paroi vasculaire. Les corrections étaient réalisées par application de CRs sur le voxel d'intensité maximal et par la méthode GTM, à partir de la région métabolique réelle. La correction par la méthode des CRs conduisait à une surestimation moyenne importante (165 ± 63 % en moyenne sur l'ensemble des configurations simulées) de la fixation mais réduisait la corrélation de la mesure à l'épaisseur de la paroi. La correction GTM ne réduisait pas l'amplitude des erreurs de mesure mais réduisait la sensibilité de cette mesure à l'épaisseur de la paroi.

5.2 Performances des méthodes actuelles de quantification

5.2.1 Introduction

Nous avons montré au chapitre 3 que les procédures d'acquisition, de reconstruction et d'analyse d'image suivies dans la littérature sur l'imagerie de la plaque en TEP au [18F]-FDG étaient hautement variables, illustrant le manque de consensus pour une quantification efficace du [18F]-FDG dans la paroi artérielle.

Concernant l'acquisition, Rudd *et al.* (2007b) ont montré que les mesures TBR_{max} et TBR_{mean}, réalisées sur 20 patients, étaient reproductibles entre deux examens. Menezes *et al.* (2009) ont montré qu'un délai post-injection de 3 heures plutôt que d'une heure (classiquement utilisé en oncologie), parfois employé afin de réduire l'activité dans le compartiment sanguin, n'apportait pas de changement significatif sur les SUV_{max} mesurés.

La méthode de reconstruction a été brièvement étudiée par Delso *et al.* (2011) sur des acquisitions de fantômes physiques composés d'inserts sphériques de 2.4 mm de diamètre dans un cylindre d'eau sans activité. Les auteurs ont comparé les reconstructions par rétroprojection filtrée, Filtered Back-Projection en anglais (FBP) et par maximisation de l'espérance par sous-ensembles ordonnés, Ordered Subset Expectation Maximization en anglais (OSEM) (4 itérations, 8 sous-ensembles) et fait varier le côté des voxels reconstruits cubiques de 2.67 mm à 5.35 mm puis étudié l'impact de l'application d'un post-filtrage 3D gaussien de 5 mm Largeur à Mi-Hauteur (LMH), employé en routine clinique. Ils ont conclu que l'intensité maximale était indépendante de l'algorithme de reconstruction, que cette valeur variait beaucoup selon la taille du voxel reconstruit et recommandaient qu'aucun post-filtrage ne soit appliqué. Aucune quantification de ces effets n'a cependant été rapportée. Nous attendons de plus que le bruit dans les données, le nombre d'itérations lorsque l'algorithme est itératif, et la procédure de quantification affectent ces recommandations.

La méthode de quantification a été étudiée par Burg *et al.* (2013) sur des simulations Monte-Carlo (MC) de vascularite, incluant des hyperfixations dans la paroi vasculaire (2 à 5 mm d'épaisseur) variant d'un facteur 1 à 16 par rapport au sang dont l'activité simulée ne variait pas. Les auteurs ont comparé les mesures TBR_{max}, TBR_{mean} dans les images reconstruites avec un algorithme

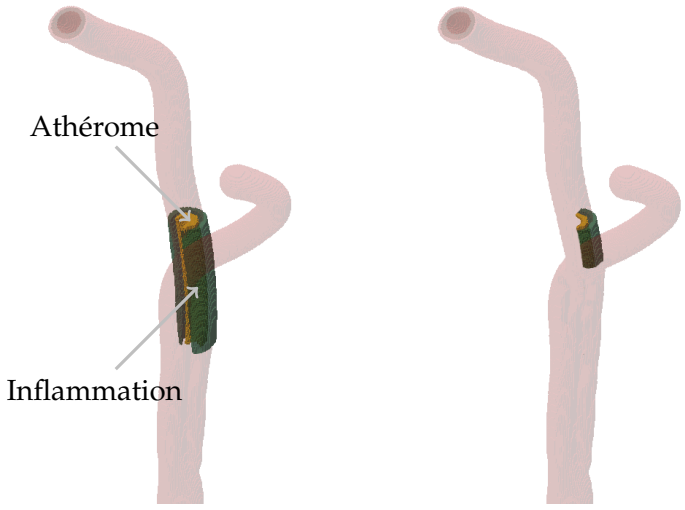
OSEM (3 itérations, 10 sous-ensembles, voxels de 2.25 mm x 2.25 mm x 2.81 mm) calculées à partir des régions métaboliques réelles. Ils concluent que l'indice TBR_{max} était moins biaisé que l'indice TBR_{mean}, et conduisait à un recouvrement de 76% du TBR réel, à comparer à 30% pour TBR_{mean}. La variabilité, probablement plus élevée lorsqu'aucun moyennage n'est réalisé, n'a cependant pas été précisément étudiée dans cet article et le modèle d'hyperfixation diffuse peut conduire à des performances meilleures que celles obtenues pour des lésions focales, plus affectées par l'EVP.

Dans ce paragraphe, nous proposons d'évaluer quantitativement, à partir des acquisitions simulées, les incertitudes et la variabilité des mesures attribuables à la durée d'acquisition, aux paramètres de reconstruction itérative et à la méthode d'analyse.

5.2.2 Matériel et méthode

Lésions simulées

L'impact des paramètres d'acquisition et de reconstruction a été étudié sur deux lésions (figure 5.1) différant par leur longueur (L) en millimètres et leur extension angulaire (ω) en degrés, incluses dans l'adventice (épaisseur 1 mm) dans l'artère carotide commune du fantôme anthropomorphique (voir le paragraphe 4.2. Les deux lésions ont été affectées d'un contraste par rapport au sang (TBR_{vrai}) égal à 8, correspondant à un SUV de 14.1. La lésion A s'étend sur 30 mm de long et 300 degrés (0.477 mL) et la deuxième s'étend sur 10 mm de long et 60 degrés (0.032 mL).



(a) *Lésion A* (b) *Lésion B*

FIGURE 5.1 – *Modèles numériques des deux lésions simulées pour l'évaluation des paramètres d'imagerie.*

Acquisition et reconstruction : paramètres généraux

L'acquisition correspondant à une dose injectée de 4 MBq/kg de [18F]-FDG 120 minutes avant l'acquisition par le Gemini GXL est simulée à l'aide du logiciel GATE selon la méthode présentée au chapitre 4. Les images sont

reconstruites selon un algorithme itératif OSEM (équation 2.14) avec 10 sous-ensembles, avec correction d'atténuation, des coïncidences fortuites et diffusées (voir paragraphe 4.4.2).

Paramètres évalués

Nous avons étudié l'impact du bruit dans les données, du nombre d'itérations, de l'application d'un post-filtrage et de la taille des voxels reconstruits, paramètres identifiés comme hautement variables dans la littérature dédiée à partir du protocole moyen que nous avons précédemment défini (voir paragraphe 4.4.2). Ce protocole avait une durée d'acquisition de 8 minutes, des voxels reconstruits cubiques de 4 mm de côté, et aucun post-filtrage n'était appliqué. Nous noterons ce dernier d8-v4. L'impact du bruit dans les données a été étudié en comparant deux durées d'acquisition de 8 et 4 minutes. Nous noterons ce deuxième protocole d4-v4. L'impact du post-filtrage a été évalué en appliquant aucun ou un filtrage gaussien stationnaire isotrope de 4 mm LMH. Nous noterons ce protocole d8-v4-f. L'impact de la taille de voxel dans les images reconstruites a été étudié en reconstruisant les données avec des voxels cubiques de 4 mm de côté (64 mm^3) et de 2.5 mm de côté (15.6 mm^3). Nous noterons ce dernier protocole d8-v2.5. L'impact du nombre d'itérations a été étudié en reconstruisant avec 10 à 150 itérations effectives (1 à 15 itérations réelles fois 10 sous-ensembles) pour l'ensemble des acquisitions.

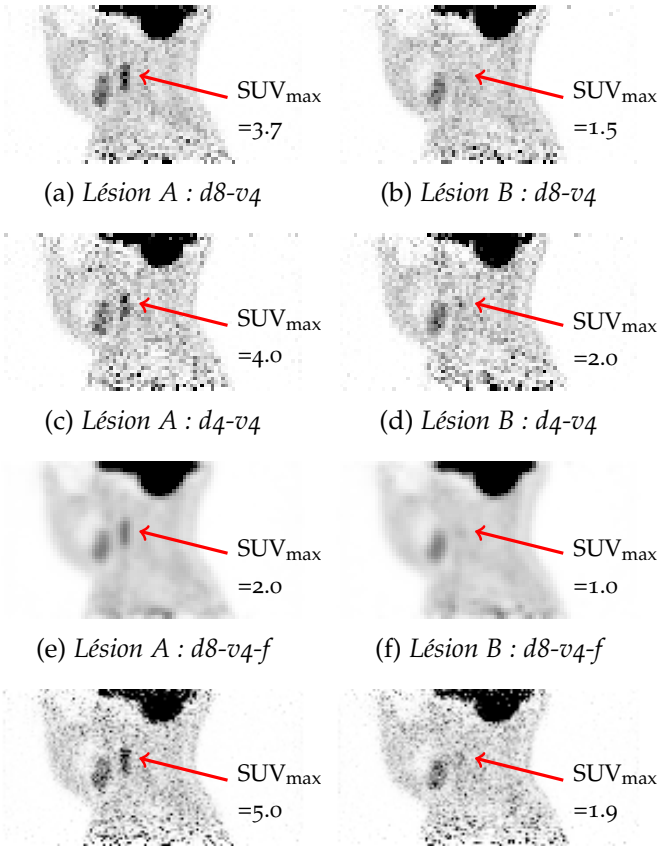
Indices quantitatifs

Trois indices quantitatifs ont été évalués : SUV_{max}, $SUV_{meanofmax}$, SUV_{mean} dans le VOI correspondant au volume hypermétabolique réel défini à partir de l'image de labels échantillonnée à 1 mm. Les images TEP ont été sur-échantillonnées à cette taille de voxel sans interpolation. L'impact de chaque paramètre a été étudié à partir de dix réplicats par lésion, où seule la graine du générateur aléatoire du simulateur MC différait. Les performances de la quantification ont été évaluées pour chaque indice par la moyenne et l'écart-type de la mesure ($\overline{SUV} \pm 1\sigma_{rep}$) sur les réplicats en fonction de l'écart-type de la mesure SUV (SUV_{mean}=1.5) dans un VOI sphérique localisé sur une région de 2 cm de diamètre incluant le muscle (SUV_{vrai}=1.6) et le tissu adipeux (SUV_{vrai}=0.3) et noté σ_{fond}. Afin de borner le niveau de bruit, seules les images dont σ_{fond} était inférieure à 0.5 unités SUV, correspondant approximativement à l'image représentée sur la figure 5.2h ont été analysées.

5.2.3 Résultats

La figure 5.2 présente des coupes sagittales traversant la lésion et reconstruites selon les 4 protocoles d8-v4, d4-v4, d8-v4-f, d8-v2.5. Toutes les images reconstruites avaient une variabilité dans le fond (muscle et tissu adipeux) σ_{fond} inférieure ou égale à 0.5 unités SUV, hormis les itérations effectives supérieures à 100 pour le protocole d8-v2.5 (σ_{fond} comprise entre 0.6 et 0.7).

Les graphes de la figure 5.3 montrent les mesures SUV ($\overline{SUV} \pm 1\sigma_{rep}$) et les erreurs en pourcentage du SUV réel correspondantes en fonction de la variabilité dans l'image σ_{fond} pour chacun des indices SUV_{max} (haut), $SUV_{meanofmax}$ et SUV_{mean} (bas) et pour les deux lésions A (gauche) et B (droite).



(a) *Lésion A : d8-v4* (b) *Lésion B : d8-v4*

(c) *Lésion A : d4-v4* (d) *Lésion B : d4-v4*

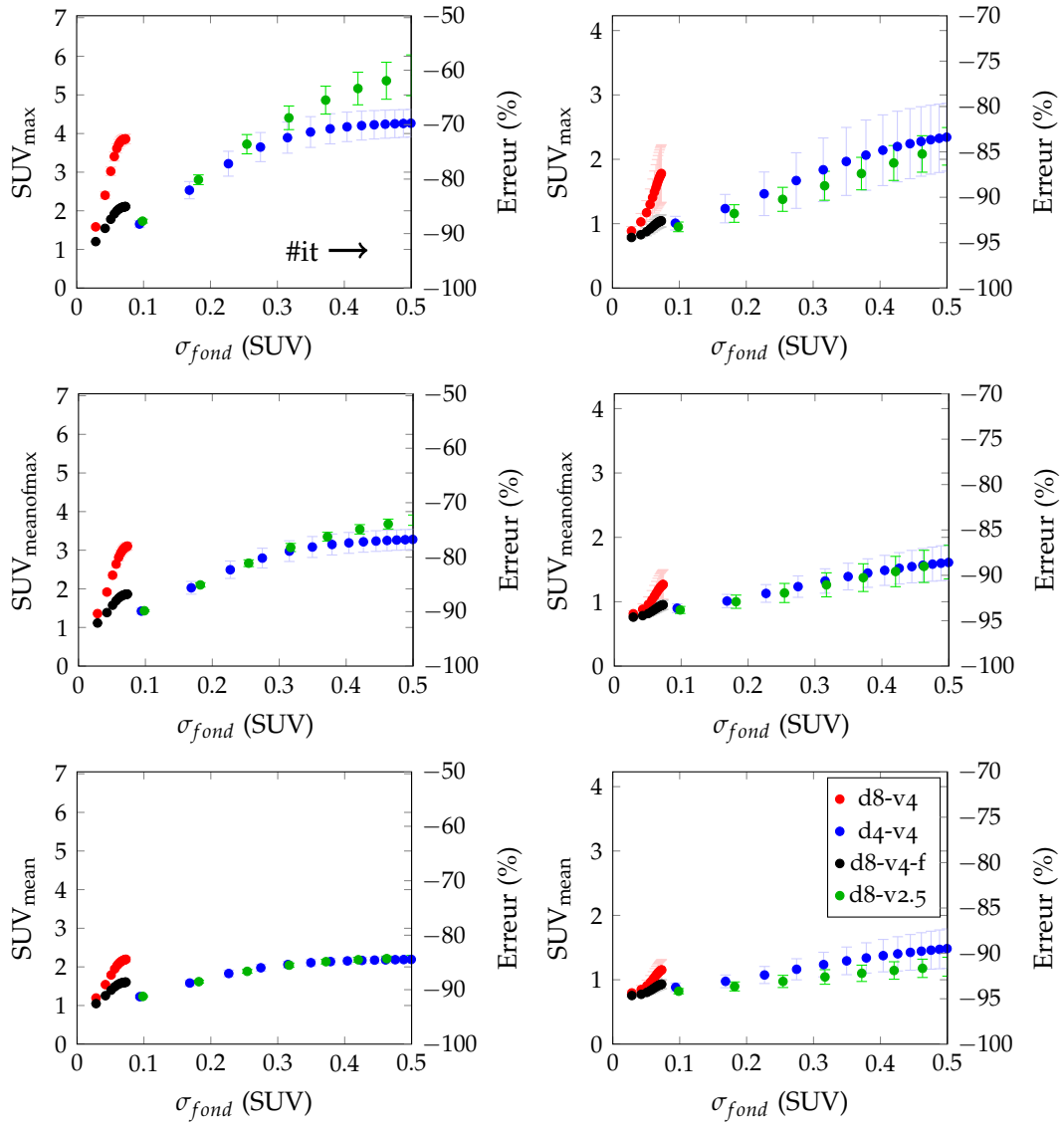
(e) *Lésion A : d8-v4-f* (f) *Lésion B : d8-v4-f*

(g) *Lésion A : d8-v2.5* (h) *Lésion B : d8-v2.5*

FIGURE 5.2 – *Coupes sagittales des images reconstruites (6 itérations, 10 sous-ensembles) des lésions A (gauche) et B (droite) (SUV simulé = 14.1) pour les 4 protocoles d'imagerie étudiés. La flèche indique la lésion et le SUV_{max} moyen sur les réplicats.*

En moyenne sur les réplicats, les erreurs sur le vrai SUV de 14.1 de la lésion A estimé par SUV_{max} sont comprises respectivement entre -91% (-92% et -93% pour $SUV_{meanofmax}$ et SUV_{mean}) et -60% (-73% et -84% pour $SUV_{meanofmax}$ et SUV_{mean}) selon σ_{fond} dans l'image et le protocole considéré. Pour la lésion B, les erreurs sont comprises entre -94% (-95% pour $SUV_{meanofmax}$ et SUV_{mean}) et -83% (-89% pour $SUV_{meanofmax}$ et SUV_{mean}). La variabilité sur les réplicats σ_{rep} était systématiquement inférieure à 0.5 unités SUV (0.3 pour $SUV_{meanofmax}$ et SUV_{mean}), suggérant que la mesure est stable sur les réplicats.

Pour chaque triplet (lésion, indice, protocole), augmenter le nombre d'itérations augmente systématiquement le $\overline{SUV}$, ainsi que la variabilité dans l'image σ_{fond} et sur les réplicats σ_{rep}. A 80 itérations, les mesures ont atteint plus de 80% de leur valeur à 150 itérations. Pour la lésion A, lorsque le nombre d'itérations passe de 10 à 150 (10 à 90 pour le protocole d8-2.5), le $\overline{SUV}$ varie au minimum de +60% (1.0 à 1.6 soit -93% à -88% du SUV réel), pour l'indice SUV_{mean} et le protocole d8-v4-f, pour atteindre une variation de +229% (1.7 à 5.6 soit -88% à -60% du SUV réel), pour l'indice SUV_{max} et le protocole d8-v2.5. Pour la lésion B, lorsque le nombre d'itérations passe de 10 à 150, le $\overline{SUV}$ varie au minimum de +13% (0.8 à 0.9 soit -95% à -93% du SUV réel) pour l'indice SUV_{mean} et le protocole d8-v4-f, pour atteindre une variation de +130% (1.0 à 2.3 soit -93% à -84% du SUV réel) pour l'indice SUV_{max} et le protocole d8-v2.5. Les variations de $\overline{SUV}$ induites par l'augmentation du nombre d'itérations sont supérieures à σ_{rep} pour les deux lésions.



(a) *lésion A* (b) *lésion B*

FIGURE 5.3 – *Moyenne et variabilité de la mesure SUV dans les images reconstruites (OSEM 1 à 15 itérations 10 sous-ensembles, 1 point par itération) en fonction de σ_{fond} dans l'image sur la lésion A (gauche) et B (droite).*

A nombre d'itérations constant, l'application d'un post-filtrage de 4 mm LMH réduit le $\overline{SUV}$, σ_{fond} et σ_{rep}. Pour la lésion A, le $\overline{SUV}$ estimé après 15 itérations varie au minimum de -27% après post-filtrage (2.2 à 1.6 soit -84% à -89% du SUV réel) pour l'indice SUV_{mean} et au maximum de -46% (3.9 à 2.1 soit -72% et -83% du SUV réel), pour l'indice SUV_{max}. Pour la lésion B, le $\overline{SUV}$ estimé après 15 itérations varie au minimum de -25% après post-filtrage (1.2 à 0.9 soit -91% à -94% du SUV réel) pour l'indice SUV_{mean} et au maximum de -44% (1.8 à 1.0 soit -87% à 93% du SUV réel) pour l'indice SUV_{max}. Les variations de $\overline{SUV}$ par l'application du post-filtrage sont supérieures à σ_{rep} pour les deux lésions.

A nombre d'itérations constant, le moyennage réduit systématiquement $\overline{SUV}$, σ_{fond} et σ_{rep}. Pour la lésion A, le $\overline{SUV}$ estimé après 15 itérations par l'indice $SUV_{meanofmax}$ varie au minimum de -18% (3.9 à 3.2 soit -72% à -77% du SUV réel) pour le protocole d8-v4 lorsque l'estimation est réalisée par

$SUV_{meanofmax}$ et au maximum de -49% (4.3 à 2.2 soit -70% à -84% du SUV réel) pour le protocole d4-v4 lorsque la fixation est estimée sur tout le VOI. Pour la lésion B, le $\overline{SUV}$ estimé après 15 itérations varie au minimum de -10% (1.0 à 0.9) pour le protocole d8-v4-f lorsque l'estimation est réalisée par $SUV_{meanofmax}$, et au maximum de -48% (2.3 à 1.2 soit -84% à -91% du SUV réel) pour le protocole d8-v2.5 lorsque la fixation est estimée sur tout le VOI. Les variations de $\overline{SUV}$ par le moyennage sont supérieures à la variabilité sur σ_{rep} pour les deux lésions.

A nombre d'itérations constant, la réduction de la taille des voxels de 4 à 2.5 mm augmente le $\overline{SUV}$, σ_{fond} et σ_{rep}. Pour la lésion A, le $\overline{SUV}$ estimé après 15 itérations varie au minimum de +18% quand on réduit la taille du voxel (2.2 à 2.6 soit -85% à -82% du SUV réel) pour l'indice SUV_{mean} et au maximum de +44% (3.9 à 5.6 soit -72% et -60% du SUV réel) pour l'indice SUV_{max}. Pour la lésion B, le $\overline{SUV}$ estimé après 15 itérations reste inchangé quand on réduit la taille du voxel (1.2 soit -92% du SUV réel) pour SUV_{mean} et varie au maximum de +30% (1.3 à 1.7 soit -91% à -88% du SUV réel) pour $SUV_{meanofmax}$.

A nombre d'itérations constant, la réduction de la durée d'acquisition de moitié augmente $\overline{SUV}$, σ_{fond} et σ_{rep} quels que soient la lésion et l'indice considéré. Pour la lésion A, le $\overline{SUV}$ estimé après 15 itérations reste au minimum inchangé (2.2 soit -84% du SUV réel) pour SUV_{mean} et varie au maximum de +10% (3.9 à 4.3 soit -73% à -70% du SUV réel) pour SUV_{max} lorsque la durée d'acquisition diminue. Pour la lésion B, le $\overline{SUV}$ estimé après 15 itérations varie au minimum de +23% lorsque la durée d'acquisition diminue (1.3 à 1.6 soit -91% à -89% du SUV réel) pour $SUV_{meanofmax}$ et au maximum de +33% (1.8 à 2.4 soit -87% à -83% du SUV réel) pour SUV_{max}.

5.2.4 Discussion

Une première conclusion de cette étude est que la variabilité des mesures sur les réplicats reste faible (inférieure à 0.5 unités SUV sauf pour le protocole d8-v2.5 au delà de 100 itérations) devant les erreurs moyennes qui sont très élevées. Ces erreurs sont, pour les deux lésions considérées et quelque soit la procédure d'acquisition-reconstruction, supérieures à 8 unités SUV, soit 60% du SUV réel. L'amplitude de l'EVP est ainsi beaucoup plus forte que celle rapportée par Burg *et al.* (2013). Ces différences peuvent tenir au modèle de lésion vasculaire utilisé par les auteurs : une hyperfixation dans la paroi dont les dimensions axiales et angulaires ne sont pas limitées. La lésion est localisée dans toute la paroi et a une épaisseur minimale de 2 mm et des contrastes globalement plus faibles. En considérant la plus petite épaisseur (2.5 mm) et un contraste identique de 8, Burg *et al.* (2013) ont rapporté une erreur de mesure de plus de 50%, ce qui est cohérent avec les valeurs que nous observons.

Les paramètres qui influent le plus sur les mesures sont ceux affectant directement la résolution spatiale dans les images, donc l'EVP : le nombre d'itérations, le post-filtrage et le moyennage des intensités dans le VOI. L'augmentation du nombre d'itérations effectives de 10 à 150 pouvait ainsi doubler le SUV mesuré et réduire le biais de 30% du SUV réel. Un post-filtrage de 4 mm LMH pouvait réduire de près de 50% le SUV mesuré et augmenter le biais de 10% du SUV réel. L'effet de la taille des voxels reconstruits était plus modéré et perceptible uniquement lorsque la mesure était faite sur le voxel d'intensité maximale. Un moyennage réduisait le SUV mesuré (jusqu'à 50%

de sa valeur) et augmentait le biais (jusqu'à 15% du SUV réel) plus fortement que la variabilité de la mesure n'était réduite. Bien que la définition du VOI ne soit pas réaliste et que l'erreur moyenne sur les indices $SUV_{meanofmax}$ ou SUV_{mean} est surestimée, ces cas limites ont permis de mettre en évidence que la variabilité de la mesure sur le voxel d'intensité maximale restait inférieure. En d'autres termes, nos simulations ne montrent aucun avantage à augmenter l'EVP pour réduire le bruit par le calcul d'une moyenne puisque l'amplitude de l'EVP dépasse celle du bruit. La réduction de la durée d'acquisition n'introduisait en revanche aucune variation de SUV mesuré supérieure à l'écart-type sur les réplicats mais augmentait la variabilité de la mesure. Hormis le nombre d'itérations qui ont un effet majeur sur les deux lésions, les différences de protocole sont particulièrement fortes sur la lésion de grandes dimensions (300 degrés d'extension angulaire, 30 mm de long) et restent du même ordre de grandeur que la variabilité sur les réplicats lorsque des faibles dimensions (60 degrés, 10 mm) sont considérées.

Ainsi, dans l'hypothèse où les lésions présentent une inflammation homogène, nous concluons de nos résultats qu'une mesure de type SUV_{max} sur des voxels de 2.5 mm ou plus d'images reconstruites avec un minimum de 80 itérations effectives sans aucun post-filtrage est la plus adaptée des méthodes utilisées dans la littérature pour une quantification absolue des lésions athéromateuses.

5.3 Evaluation de modèles de FDP

5.3.1 Introduction

Comme nous l'avons vu au paragraphe 5.1, il est possible de réduire l'EVP affectant les images TEP en affinant le modèle des opérateurs de projection et de rétroprojection $\mathbf{H}$ et $\mathbf{H}^t$ des algorithmes de type OSEM (équations 2.12) dans la reconstruction. La matrice, de taille $m \times n$ étant très grande ($> 1.5 \times 10^{14}$ éléments pour une image de taille $m = 128 \times 128 \times 128$ et des projections de taille $n = 71750756$ sur le Gemini), Qi *et al.* (1998) ont proposé de factoriser la matrice système en différentes composantes :

$$\mathbf{H} = \mathbf{N}\mathbf{B}_{det}\mathbf{A}\mathbf{G}\mathbf{B}_{pos} \tag{5.2}$$

où $\mathbf{B}_{pos}$ et $\mathbf{B}_{det}$ sont des matrices de tailles $m \times m$ et $n \times n$ modélisant les incertitudes liées au parcours du positon et aux imprécisions du détecteur, $\mathbf{N}$, $\mathbf{A}$, $\mathbf{G}$ sont les matrices de normalisation, d'atténuation, et de projection géométrique vues au paragraphe 2.5.5. Cette équation correspond ainsi à l'équation 2.14 dans laquelle ont été ajoutés les opérateurs $\mathbf{B}_{det}$ et $\mathbf{B}_{pos}$. La factorisation en ces composantes n'est pas strictement valide puisque l'atténuation et le flou de détection ne dépendent pas seulement de la Ligne De Réponse (LDR) considérée, mais aussi du trajet qu'ont suivi les photons dans le champ de vue et dans le cristal. En revanche, elle permet de réduire la dimension des matrices et s'avère assez précise lorsque les éléments de détection sont petits (Rahmim *et al.* 2013).

L'approche la plus couramment employée consiste à modéliser la matrice $\mathbf{B}_{det}$, négligeant la contribution de $\mathbf{B}_{pos}$ relativement faible dans le cas du [18F]-FDG ou en incorporant cette dernière dans $\mathbf{B}_{det}$. En notant r, ϕ, θ et z les coordonnées radiale, azimutale, tangentielle et axiale, la réponse du détecteur η,

formulation continue de $\mathbf{B}_{det}$, est une matrice fonction de 8 variables, associant à chaque LDR de paramètre (r_0,ϕ_0,θ_0, z_0) la LDR effectivement détectée de paramètres (r,ϕ,θ, z). En pratique, des modèles simplifiés sont utilisés et déterminés analytiquement (Rahmim *et al.* 2008), par des acquisitions sur point source (Panin *et al.* 2006) ou des simulations (Alessio *et al.* 2010). En supposant une géométrie à symétrie cylindrique, il suffit de mesurer les valeurs de η pour $r > 0$ et d'utiliser la propriété $\eta(r,\phi,\theta,z;r_0,\phi_0,\theta_0,z_0) = \eta(-r,\phi,\theta,z;-r_0,\phi_0,\theta_0,z_0)$. La plupart des approches négligent la dépendance de la FDP en θ et en ϕ (Rahmim *et al.* 2013). C'est le cas des modèles définis à l'aide des simulations MC par Alessio *et al.* (2006) ou à l'aide des mesures expérimentales réalisées par Panin *et al.* (2006). Alessio *et al.* (2010) ont par ailleurs estimé que la contribution axiale était mineure devant la contribution radiale et proposé un modèle à un paramètre r. Une autre approche consiste à modéliser la FDP dans l'espace image par des fonctions allant de la simple gaussienne stationnaire Reader *et al.* (2003) à des fonctions non stationnaires non isotropes (Cloquet *et al.* 2010). Cette approche est une approximation mais permet souvent de réduire la dimension de la FDP.

A notre connaissance, une seule étude (Kotasidis *et al.* 2011) a spécifiquement étudié les performances d'un modèles de FDP exprimé dans l'espace des projections à une approximation dans l'espace image. Dans cette étude, les modèles étaient :

- spatialement variant dans l'espace des projections (varPR),
- spatialement variant dans l'espace image (varIM),
- spatialement invariant dans l'espace image (invIM).

Le modèle varPR était celui implémenté par le constructeur. Le modèle varIM était une somme pondérée de deux gaussiennes anisotropes dont la LMH dans les trois directions varient avec la position. Le modèle invIM était une gaussienne non isotrope stationnaire. Les auteurs ont comparé les reconstructions OSEM avec les 3 modèles sur des acquisitions d'un fantôme avec inserts des sphériques de 10 à 37 mm de diamètre, de contraste par rapport au fond $C^s_{vrai} = 4$. Pour un même indice de rugosité dans l'image, calculé à partir de la variance spatiale dans le fond, égale à 0.15, Kotasidis *et al.* (2011) ont observé des Coefficients de Recouvrement de Contraste (CRCs), calculés à partir des intensités moyennes reconstruites dans la sphère C^s_{mes} et dans le fond C^{fond}_{mes} variant de 25% à 60% en appliquant un modèle de FDP sur la sphère de 10 mm et de 63% à 82% pour la sphère de 22 mm.

$$CRC = 100\frac{RC_{mes} - 1}{RC_{vrai} - 1}, \text{ où } RC_x = \frac{C^s_x - 1}{C^{fond}_x - 1} \tag{5.3}$$

Entre les modèles de FDP, le CRC valait 60%, 60%, 65% pour les modèles invIM, varPR, varIM sur la sphère de 10 mm de diamètre. Sur la sphère de 22 mm, ces coefficients valaient 82%, 84%, 86%. Les performances légèrement supérieures pour le modèle varIM étaient attribuées à un meilleur ajustement aux FDP par les fonctions gaussiennes. Pour des objets plus petits et de formes non sphériques, l'analyse a été effectuée visuellement sur des cylindres de 2 mm à 5 mm de diamètre sans observer de différences entre les modèles de FDP.

Dans la deuxième étude composant ce chapitre, nous avons étudié les apports pour la quantification de structures subrésolution et de lésions athéromateuses de deux modèles de FDP, l'un spatialement variant dans l'espace des

projections, l'autre invariant dans l'espace image.

5.3.2 Matériel et méthode

Modèles de FDP

Nous avons implémenté le modèle de FDP proposé par Alessio *et al.* (2010) dans une reconstruction OSEM. Alessio *et al.* (2010) ont proposé de modéliser l'opération de projection par une projection géométrique par **G** suivie d'un filtrage des sinogrammes $S_{r,\phi,\theta,z}$ selon leur coordonnée radiale $r \in [1, ..., R = 319]$. Le filtrage est décrit par une matrice **B** de taille $R \times R$ telle que le sinogramme filtré S' soit égal à :

$$S'_{r,\phi,\theta,z} = \sum_{r'=1}^{n} B_{r,r'} S_{r',\phi,\theta,z} \tag{5.4}$$

Les éléments de la ligne r' de cette matrice sont non nuls autour de r, nous stockons donc le noyau $\mathbf{B}'$ de taille $R \times (2p+1)$, $p = 17$ et substituons l'opération précédente par :

$$S'_{r,\phi,\theta,z} = \sum_{k=1}^{2p+1} B'_{r,k} S_{r+k-p-1,\phi,\theta,z} \tag{5.5}$$

Les R lignes de la matrice $\mathbf{B}'$ ont été définies en mesurant les profils sur un plan oblique à angle azimuthal constant des sinogrammes de 22 points sources de position radiale $r = 160$ (centre du champ de vue) à $r = 319$ (27 cm du centre champ de vue). Chaque profil x_k correspondant à une position radiale a été normalisé, centré sur son élément de détection d'intensité maximale et paramétré par les coefficients X_t de sa transformée en cosinus discrète, comme suggéré par Alessio *et al.* (2010) :

$$X_t = \lambda_t \sum_{k=1}^{2p+1} x_k \cos\left[\frac{\pi}{2(2p+1)}(2k-1)(t-1)\right], t \in [1, .., 2p+1] \tag{5.6}$$

où $\lambda_1 = \sqrt{\frac{1}{2p+1}}$ et $\lambda_{t>1} = \sqrt{\frac{2}{2p+1}}$. Ces derniers ont alors été interpolés linéairement afin de générer les profils à toutes les positions r comprises entre 160 et 319. Les valeurs pour $r < 160$ ont été générées par antisymétrie des valeurs pour $r > 160$, supposant une symétrie cylindrique de la résolution. Nous notons la méthode de reconstruction résultante OSEM-varPR. Le deuxième modèle, noté OSEM-invIM, est un modèle de convolution par une fonction gaussienne 3D isotrope stationnaire dans l'espace image dont la LMH suivant les trois composante a été estimée à 4 mm à partir d'un profil d'une ligne source de 1 MBq positionnée à 15 cm de l'axe du tomographe. La réponse du système est donc entièrement modélisée dans l'espace image.

La figure 5.4 présente le noyau obtenu **B** intégré à la reconstruction OSEM-varPR.

Mesures sur fantômes

Pour évaluer l'apport des différentes modélisations de FDP, nous avons simulé l'acquisition de 10 minutes de 7 lignes sources de 1 MBq parallèles à

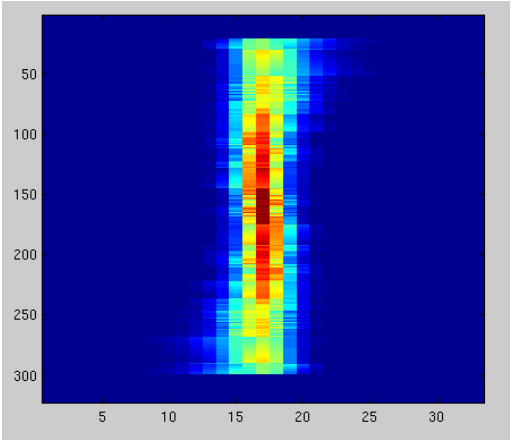


FIGURE 5.4 – *Noyau* $\mathbf{B}'$ *inclus dans la reconstruction OSEM-varPR*

l'axe du tomographe, disposées dans un même plan axial et espacées de 3.5 cm. La LMH des profils de chaque source dans le plan transaxial a été mesurée sur les images reconstruites avec 10 itérations (10 sous-ensembles). Nous avons ensuite caractérisé l'apport de la modélisation de la FDP sur la reconstruction du fantôme présenté au paragraphe 4.3. Ce fantôme est composé de 6 inserts sphériques inclus dans un cylindre d'eau de 20 cm de diamètre et 18 cm de hauteur, centré dans le champ de vue du tomographe et dont l'axe est parallèle à l'axe du tomographe. Les inserts, notés S6, S5, S4, S3, S2, S1, sont composés d'eau et sont de diamètres décroissants 30, 20, 15, 10, 8, 5 mm . La concentration d'activité dans le cylindre C vaut 5.3kBq.cc^{-1}, conformément aux recommandations de la NEMA (National Electrical Manufacturers Association 2001). Les barycentres des inserts sont équirépartis sur le cercle de rayon 5 cm centré sur le centre du cylindre et inclus dans le plan transaxial central de ce dernier. Le rapport d'activité dans les inserts par rapport au fond est fixé à 8. Nous avons caractérisé les différences entre les reconstructions par le CRC défini par l'équation 5.3. L'activité mesurée dans les inserts est d'abord caractérisée qualitativement sur un profil dans un plan transaxial d'une reconstruction après 10 itérations (10 sous-ensembles), puis en calculant la moyenne des intensités dans les régions S6 à S1. L'activité dans le fond est mesurée dans une sphère de 20 mm de diamètre. Les CRC estimés à partir de la moyenne des intensités dans les inserts sont comparés à σ_{fond}, égal à l'écart-type dans une sphère de 20 mm de diamètre dans le fond et qui caractérise le niveau de bruit dans les images.

Impact sur la quantification de la plaque

Nous avons mesuré l'apport de ces modèles sur la quantification des 10 réplicats des deux lésions A et B présentées à la section précédente, dont la position radiale est approximativement de 15 cm, pour les trois indices SUV_{max}, SUV_{mean}, $\text{SUV}_{\text{meanofmax}}$ dans le VOI correspondant au volume hypermétabolique réel défini à partir de l'image de labels à 1 mm. Les images TEP reconstruites avec 1 à 15 itérations (10 sous-ensembles) ont été suréchantillonnées à cette taille de voxel sans interpolation. L'impact de l'algorithme de reconstruction a été étudié à partir de dix réplicats par lésion, où seule la graine du générateur aléatoire du simulateur MC différait. Les performances de la quantification ont été évaluées pour chaque indice par la moyenne et l'écart-type

de la mesure SUV (SUV_{mean}=1.5) dans un VOI sphérique localisé sur une région de 2 cm de diamètre incluant le muscle (SUV_{vrai}=1.6) et le tissu adipeux (SUV_{vrai}=0.3) et noté σ_{fond}. Afin de borner le niveau de bruit dans les données, seules les images dont σ_{fond} était inférieure à 0.5 unités SUV ont été analysées.

5.3.3 Résultats

Mesures sur fantômes

La figure 5.5 présente les profils dans le plan transaxial central traversant les 7 lignes sources. La LMH des profils des lignes reconstruites varie selon la position radiale dans le champ de vue de 3 à 4 mm avec le modèle OSEM, de 2 à 2.5 mm avec le modèle OSEM-varPR, et de 2.5 à 3.5 mm avec le modèle OSEM-invIM.

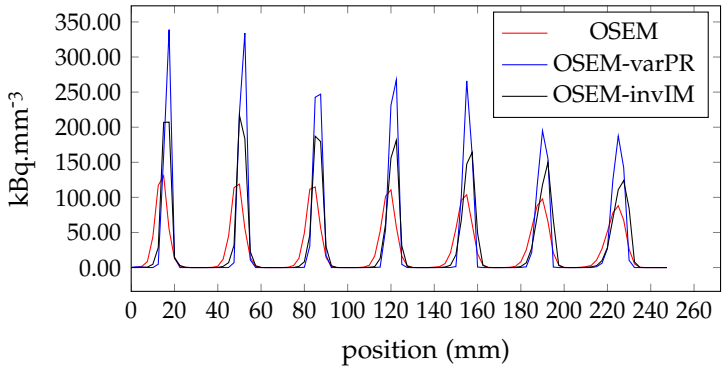
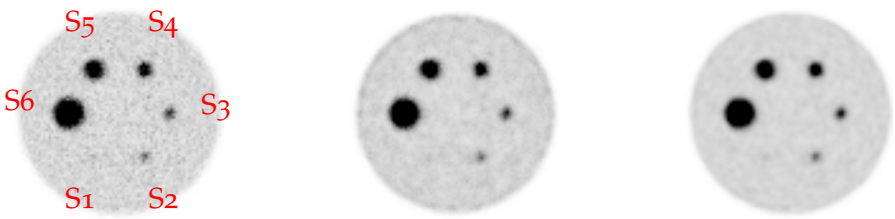


FIGURE 5.5 – *Profils horizontaux dans le plan transaxial central des images reconstruites avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM (10 itérations 10 sous-ensembles) traversant les 7 lignes sources.*

La figure 5.6 présente la coupe transaxiale centrale du fantôme avec inserts sphériques reconstruite après 10 itérations (10 sous-ensembles) avec les algorithmes OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM dont les profils transaxiaux concaténés à travers chacune de 6 sphères S6 à S1 sont présentés sur la figure 5.7.



(a) *OSEM* (b) *OSEM-varPR* (c) *OSEM-invIM*

FIGURE 5.6 – *Coupe transaxiale centrale du fantôme avec inserts sphériques reconstruite avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM (10 itérations 10 sous-ensembles).*

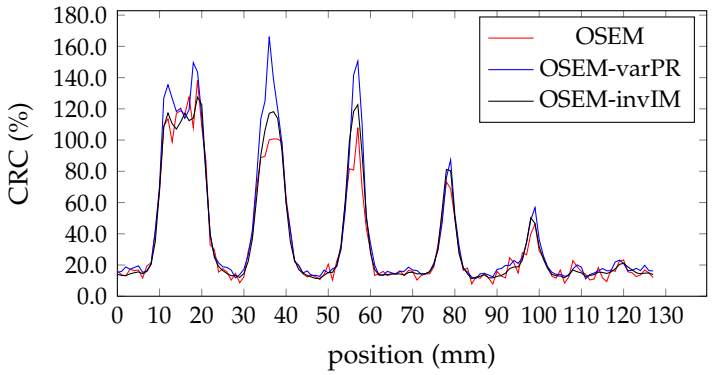


FIGURE 5.7 – *Profils horizontaux traversant les inserts S6 à S1 (concaténés) dans le plan transaxial central des images reconstruites avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM (10 itérations 10 sous-ensembles).*

On observe une activité dans le fond moins bruitée pour les reconstructions avec modèle de FDP. Les recouvrements sont globalement meilleurs avec FDP. Le modèle exprimé dans l'espace des projections présente des recouvrements supérieurs au modèle exprimé dans l'espace image. On observe des artéfacts aux bords de la sphère S6 et aux bords du fantôme, particulièrement marqués avec la reconstruction OSEM-varPR.

La figure 5.8 présente les CRC estimés à partir de l'activité moyenne mesurée dans les inserts S6 à S1 en fonction de σ_{fond} dans l'image. La variabilité de la mesure était systématiquement inférieure à 0.02 et n'a pas été représentée. On observe une vitesse de convergence plus grande avec modélisation de la FDP. A σ_{fond} constante égal à 1.2%, les 3 reconstructions des sphères S6, S5, S4, S3 (10 mm de diamètre) ont convergé vers des CRC croissants selon les reconstructions OSEM, OSEM-invIM et OSEM-varPR. Sur la sphère S6, les CRC sont augmentés de 6% et 16% avec OSEM-invIM et OSEM-varPR par rapport au contraste initial (70%) avec la reconstruction OSEM. Sur la sphère S5, les CRC sont augmentés de 9% et 20%. Sur la sphère S4, les CRC sont augmentés de 14% et 28%. Pour les sphères S2 et S1, seul OSEM a convergé et le CRC recouvré à $\sigma_{fond} = 1.2\%$ varie de 70% et 60% pour S2 et 25% et -25% pour S1.

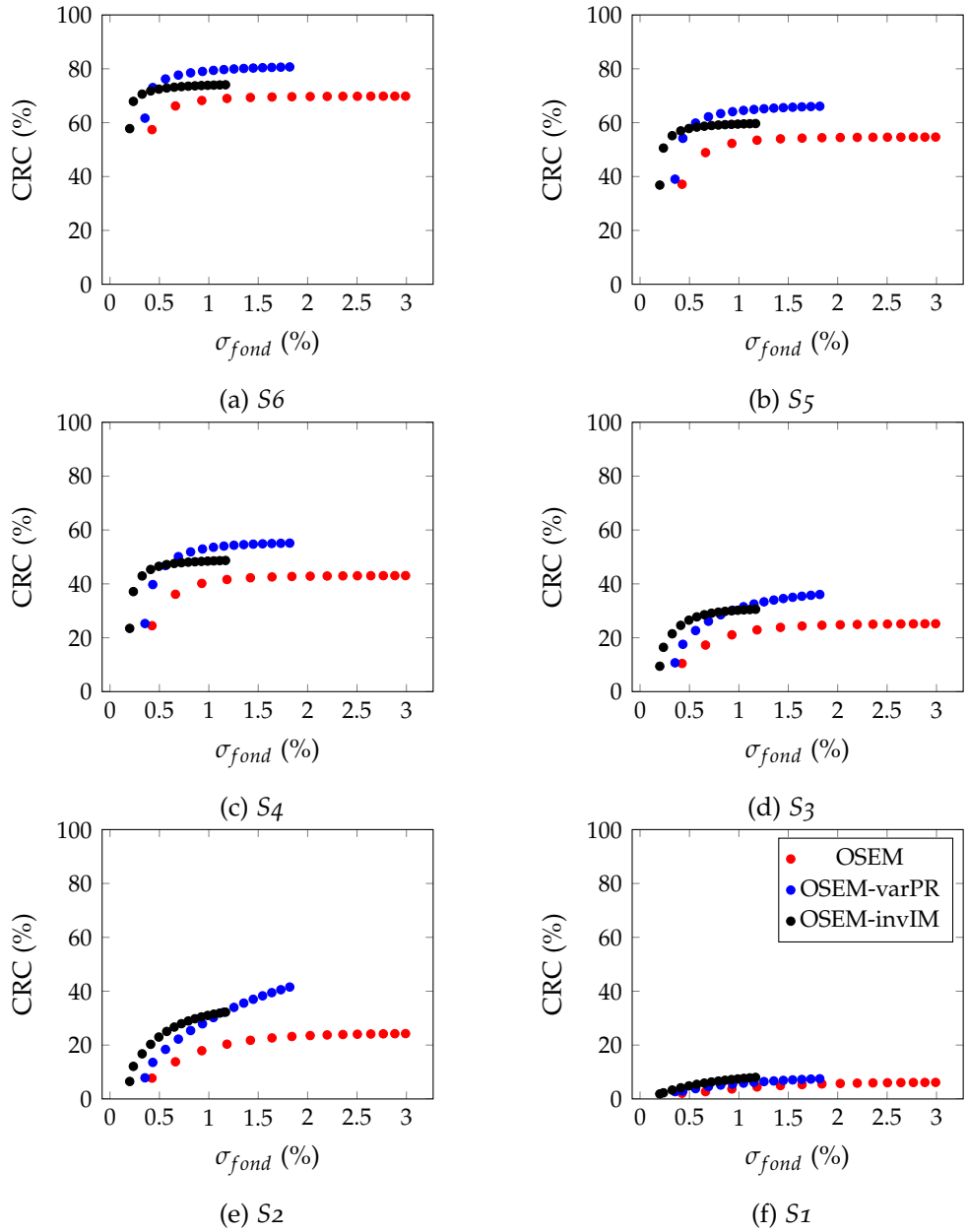
Impact sur la quantification de la plaque

La figure 5.9 présente les coupes sagitales des images reconstruites après 6 itérations (10 sous-ensembles) des trois algorithmes OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM des lésions A et B.

La figure 5.10 présente les moyenne $\pm$ 1 écart-type des estimations du SUV réel (14.1) sur les 10 réplicats des deux lésions par les trois indices SUV_{max}, SUV_{mean}, $SUV_{meanofmax}$.

Les valeurs de fixation montrées sur la figure 5.9, plus faibles à 6 itérations avec modèle de FDP que sans, illustrent la différence dans la vitesse de convergence des algorithmes (à 15 itérations les SUV observés deviennent supérieurs avec modèles de FDP) et de bruit dans l'image (à itération constante, σ_{fond} est supérieur pour OSEM) observées sur la figure 5.10. Toutes les images reconstruites avaient une variabilité dans le fond (muscle et tissu adipeux) σ_{fond} inférieure ou égale à 0.5 unités SUV, hormis pour les itérations effectives supérieures à 100 avec la reconstruction OSEM (σ_{fond} comprise entre 0.6 et 0.7).

σ_{rep} était inférieure à 0.5 unités SUV pour les trois indices sauf au delà de 9

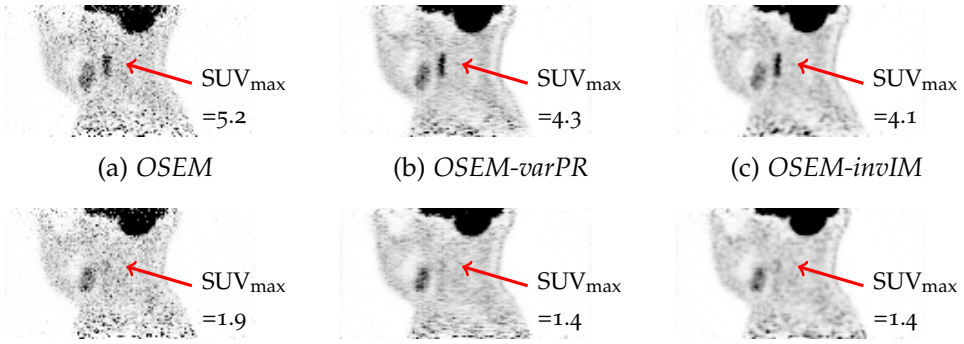


(a) *S6* (b) *S5* (c) *S4* (d) *S3* (e) *S2* (f) *S1*

FIGURE 5.8 – *Coefficients de Recouvrement de Contraste (CRC) mesurés sur le fantôme avec inserts sphériques reconstruits avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM.*

et 12 itérations (10 sous-ensembles) pour OSEM-varPR et OSEM-invIM (maximum 1.0 et 0.7 unités SUV). Sur la lésion A et pour σ_{fond} de 0.3 unités SUV (4, 9 et 13 itérations avec 10 sous-ensembles), le $\overline{SUV}$ vaut 4.4 , 5.5 (+25%), 5.4 (+23%), correspondant à -69%, -61%, -62% du SUV réel, lorsqu'il est estimé par SUV_{max} suivant le modèle OSEM, OSEM-varPR ou OSEM-invIM. Le $\overline{SUV}$ vaut 3.1, 3.9 (+26%) et 3.7 (+19%) lorsqu'il est estimé par $SUV_{meanofmax}$, correspondant à -78%, -72%, -74% du SUV réel. Le $\overline{SUV}$ vaut 2.0, 2.5 (+25%), 2.5 (+25%), correspondant à -86%, -82%, -82% du SUV réel lorsqu'il est estimé par SUV_{mean}.

Sur la lésion B et pour σ_{fond} de 0.3 unités SUV, le $\overline{SUV}$ vaut 1.6 ,1.7 (+6%) 2.0 (+25%), correspondant à -89% , -88%, -86% du SUV réel, lorsqu'il est estimé par SUV_{max}. Le $\overline{SUV}$ vaut 1.3, 1.3 (+0%), 1.6 (+23%), correspondant à -91%, -



(a) *OSEM* (b) *OSEM-varPR* (c) *OSEM-invIM*

(d) *OSEM* (e) *OSEM-varPR* (f) *OSEM-invIM*

FIGURE 5.9 – *Coupes sagittales des images de la lésion A (haut) et B (bas) reconstruites avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM (6 itérations, 10 sous ensembles). La flèche pointe sur la lésion et indique le SUV_{max} moyen sur les 10 réplicats.*

91%, -89% du SUV réel, lorsqu'il est estimé par $SUV_{meanofmax}$. Le $\overline{SUV}$ vaut 1.0, 1.1 (+10%) 1.4 (+40%), correspndant à -93%, -92%, -90% du SUV réel, lorsqu'il est estimé par SUV_{mean}.

5.3.4 Discussion

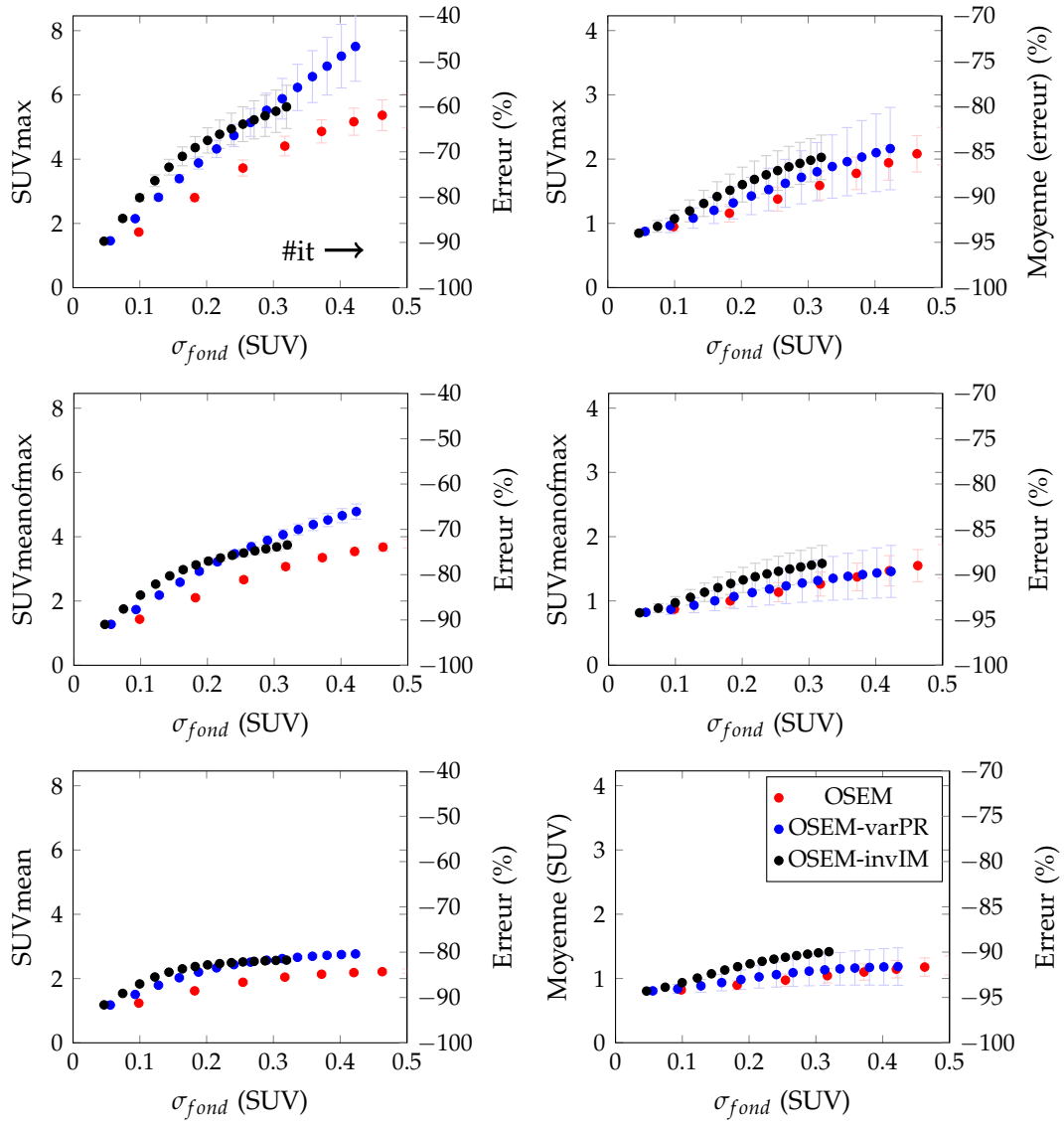
Cette étude comparative de trois variations de l'algorithme OSEM, largement utilisé pour reconstruire des acquisitions TEP, montre des performances supérieures pour les reconstructions avec les deux modèles de FDP. Ces modèles augmentent systématiquement le contraste mesuré sur fantômes simples (entre 6% et 70%) sauf pour l'insert de 5 mm de diamètre reconstruit avec OSEM-varPR. Le SUV mesuré dans des lésions athéromateuses incluses dans un environnement réaliste est pratiquement toujours augmenté. L'augmentation est typiquement de 20% ou plus sur la lésion la plus large et plus modeste sur la petite lésion (entre 0% et 40% selon l'indice) et pouvait représenter près de 10% du SUV réel. Les performances médiocres sur la petite lésion peuvent être dues à la lenteur de la convergence des algorithmes OSEM, marquée avec modèle de FDP, lorsque de petites structures sont reconstruites. Un lissage du noyau pourrait-être envisagé pour améliorer la reconstruction OSEM-varPR. Les modèles de FDP réduisent systématiquement la variabilité dans l'image. En outre, la méthode OSEM-varPR présente une variabilité globale de l'image (figure 5.5) et des artéfacts de Gibbs (figure 5.8) augmentés. Ces artéfacts ont été rapportés dans l'article de Alessio *et al.* (2010) décrivant le modèle de FDP.

D'après les résultats de notre étude, nous recommandons l'usage de modèles de FDP pour quantifier l'activité des lésions athéromateuses. Un modèle simplifié dans l'espace image peut présenter une amélioration significative de la mesure, équivalente à celle apportée par un modèle plus élaboré, sans présenter d'artéfacts aux bords des objets d'intérêt.

5.4 Correction de volume partiel et quantification

5.4.1 Introduction

Les mesures de l'inflammation des lésions athéromateuses sur images TEP sont très dépendantes des caractéristiques géométriques et métaboliques de la



(a) *lésion A* (b) *lésion B*

FIGURE 5.10 – *Moyenne et variabilité de la mesure SUV en fonction de σ_{fond} dans les images des lésions A (gauche) et B (droite) reconstruite avec OSEM, OSEM-varPR et OSEM-invIM (1 à 15 itérations 10 sous-ensembles, 1 point par itération).*

lésion à cause de l'EVP. Cette dépendance peut se caractériser par des performances variables en terme de quantification absolue de l'hyperfixation, que nous avons considérée jusqu'ici. Dans une perspective de diagnostic ou de suivi thérapeutique, d'autres questions sont soulevées, comme les limites de détectabilité d'une lésion, la possibilité de corriger a posteriori du biais de mesure ou encore la dépendance de la mesure à une évolution métabolique ou géométrique de la plaque.

Delso *et al.* (2011) ont étudié les limites de détectabilité de lésions coronaires de 2 à 7 mm^3 de contrastes par rapport à l'activité dans le fond supérieurs à 50 sur acquisitions réelles de porcs, fantômes physiques et simulations numériques. Ils concluent à la possibilité de reconstruire une hyperfixation pourvu que l'activité de la lésion soit supérieure à 250 Bq. Les auteurs attribuent ce seuil à l'algorithme de reconstruction et attendent des valeurs similaires pour d'autres conditions cliniques.

Burg *et al.* (2013) ont étudié les performances d'indices rapport d'activité entre la lésion et le sang, Target to Blood Ratio en anglais (TBR) sur des simulations d'hyperfixation diffuse de l'aorte sur fantôme NCAT paramétrées par leur contraste par rapport à l'activité sanguine et par l'épaisseur de la paroi lésée (entre 2 et 5 mm). Les mesures étaient dérivées du voxel d'intensité maximale (TBR_{max}) ou de la moyenne des intensités dans la région métabolique définie à partir des contours réels de la lésion. Ils ont évalué deux mesures supplémentaires corrigées de l'EVP : une application des coefficients de recouvrement calculés sur la région réelle à la mesure TBR_{max} et une mesure corrigée par la méthode GTM. Les auteurs ont observé des recouvrements de l'activité mesurée respectivement de l'ordre de 76 $\pm$ 27 %, 30 $\pm$ 21 %, 165 $\pm$ 63 % et 58 $\pm$ 14 % sur l'ensemble des hyperfixations simulées. Les TBR mesurés étaient corrélés à l'épaisseur de la lésion sauf pour la méthode GTM.

A notre connaissance, aucune étude quantitative sur un ensemble de hyperfixations vasculaires focales représentatives, en termes de géométrie, activité et activité environnante, de lésions athéromateuses n'a été conduite. L'objectif de ce paragraphe a donc été d'identifier :

- les limites géométriques et métaboliques de détection d'une lésion,
- les performances des indices considérés pour quantifier le SUV réel,
- la sensibilité des indices mesurés aux variations des caractéristiques géométriques et métaboliques de la lésion,
- la corrélation entre les indices et l'activité inflammatoire dans la lésion,
- l'apport d'une correction explicite d'EVP applicable en conditions cliniques.

5.4.2 Matériel et méthode

Acquisitions et reconstruction

Les acquisitions des 36 lésions de longueurs L={10 ; 20 ; 30} mm, d'extension angulaire ω={60 ; 180 ; 300} degrés et de contraste par rapport à l'activité sanguine TBR_{vrai}={1 ; 2 ; 4 ; 8}, correspondant à des SUV_{vrai}= {1.8 ; 3.5 ; 7.1 ; 14.1}, présentées au chapitre 4, ont été reconstruites avec l'algorithme OSEM-invIM (10 itérations, 10 sous-ensembles).

Quantification et correction de volume partiel

L'activité dans les lésions a d'abord été estimée par les indices SUV_{meth}={SUV_{max} ; $SUV_{meanofmax}$; SUV_{mean}} dans les régions définies par les contours réels de la lésion. Nous avons appliqué la méthode de correction de volume partiel par CRs (voir le paragraphe 5.1.1) à partir de l'activité dans la lésion SUV_{meth} et de l'activité SUV_{fond} mesurée dans un VOI de 20 mm de longueur (188 mm^3) dans l'adventice sain (SUV réel = 0.9) de l'artère contralatérale, donnant une mesure corrigée $SUV_{meth-rc}$:

$$SUV_{meth-rc} = \frac{SUV_{meth} - SUV_{fond}}{CR(SUV_{meth})} + SUV_{fond} \tag{5.7}$$

où $meth$={max ; meanofmax ; mean}.

Les CR ont été calculés pour chaque méthode de mesure à partir des dimensions réelles des lésions et d'une résolution spatiale estimée à 4 mm LMH.

La résolution spatiale a été estimée à partir d'un profil dans le plan transaxial central de l'image d'une ligne source de 1 MBq parallèle à l'axe du tomographe localisée à 15 cm du centre du champ de vue, reconstruite avec le même algorithme et les mêmes paramètres de reconstruction (algorithme OSEM-invIM, 10 itérations, 10 sous-ensembles).

Dans les paragraphes qui suivent, nous négligeons la variabilité de mesure sur les réplicats (à 10 itérations et 10 sous-ensembles, nous avons montré que son écart-type sur les mesures non corrigées de l'EVP était inférieur à 0.5 unités SUV) et nous noterons $SUV_x(L, \omega, SUV_{vrai})$, x={max, meanofmax, mean, max-rc, meanofmax-rc, mean-rc}, la valeur de SUV mesurée sur l'image reconstruite de la lésion de longueur L, d'extension angulaire ω et de SUV avant acquisition SUV_{vrai}. Nous noterons $V(L, \omega)$ le volume en mm^3 de la lésion de longueur L et d'extension angulaire ω et $AB_{vrai} = CA_{vrai}V(L, \omega)$, CA_{vrai} étant la concentration d'activité en Bq.mm^{-3} dans la lésion. AB_{vrai} représente la charge athéromateuse globale (AB).

Limites de détection

Nous avons d'abord calculé les limites sur les paramètres L, ω et TBR_{vrai} pour qu'une lésion soit détectée. Nous considérons arbitrairement qu'une lésion est détectable lorsque l'activité mesurée dans la lésion sans correction de l'EVP est supérieure à l'activité mesurée avec le même indice dans une région de 188 mm^3 et de 20 mm de long localisée dans l'adventice sain de l'artère contralatérale.

Quantification du SUV réel

Nous avons comparé les 6 indices selon leur capacité à recouvrer le SUV réel. Pour cela, nous avons mesuré les amplitudes des erreurs en moyenne $\pm$ 1 écart-type sur l'ensemble des 36 lésions.

Sensibilité aux caractéristiques géométriques et métaboliques

Nous avons caractérisé les variations de chaque indice lorsque les caractéristiques géométriques (L, ω, V) et métaboliques (SUV_{vrai}, AB_{vrai}) de la plaque variaient. Les variations de SUV mesurées en pourcentage S_x^L, S_x^ω, S_x^V, $S_x^{SUV_{vrai}}$ et $S_x^{AB_{vrai}}$ ont été calculées pour chaque couple non ordonné de longueurs (L, L') (3 couples), d'extensions angulaires (ω, ω') (3 couples) et de SUV réels $(SUV_{vrai}, SUV'_{vrai})$ (6 couples). Les vecteurs S_x^L, S_x^ω, S_x^V, $S_x^{SUV_{vrai}}$ et $S_x^{AB_{vrai}}$ de di-

mensions 36, 36, 54, 144 et 630 sont calculés par les expressions :

$$S_x^L(L, L', \omega, SUV_{vrai}) = 100 \cdot \frac{\Delta SUV_x^L}{SUV_x(L, \omega, SUV_{vrai})} \tag{5.8}$$

$$S_x^\omega(L, \omega, \omega', SUV_{vrai}) = 100 \cdot \frac{\Delta SUV_x^\omega}{SUV_x(L, \omega, SUV_{vrai})} \tag{5.9}$$

$$S_x^V(L, L', \omega, \omega', SUV_{vrai}) = 100 \cdot \frac{\Delta SUV_x^{L,\omega}}{SUV_x(L, \omega, SUV_{vrai})} \tag{5.10}$$

$$S_x^{SUV_{vrai}}(L, \omega, SUV_{vrai}, SUV'_{vrai}) = 100 \cdot \frac{\Delta SUV_x^{SUV_{vrai}}}{SUV_x(L, \omega, SUV_{vrai})} \tag{5.11}$$

$$S_x^{AB_{vrai}}(L, L', \omega, \omega', SUV_{vrai}, SUV'_{vrai}) = 100 \cdot \frac{\Delta SUV_x^{L,\omega,SUV_{vrai}}}{SUV_x(L, \omega, SUV_{vrai})} \tag{5.12}$$

où ΔSUV_x^L, ΔSUV_x^ω, $\Delta SUV_x^{L,\omega}$, $\Delta SUV_x^{SUV_{vrai}}$, $\Delta SUV_x^{L,\omega,SUV_{vrai}}$ sont les variations de SUV mesurés respectivement lorsque :

- la longueur variait de L à L' ,
- l'extension angulaire variait de ω à ω',
- L et ω variaient, impliquant une variation de volume de $V(L, \omega)$ à $V(L', \omega')$,
- le SUV réel variait de SUV_{vrai} à SUV'_{vrai} ,
- L, ω et SUV_{vrai} variaient impliquant une variation de la charge inflammatoire totale de $AB_{vrai}(L, \omega, SUV_{vrai})$ à $AB_{vrai}(L', \omega', SUV'_{vrai})$.

Corrélation à l'activité inflammatoire

Nous avons calculé le coefficient de corrélation de Spearman entre les 36 SUV mesurés et des 36 SUV réels, noté $\rho_{SUV_{vrai}}$, puis entre les 36 SUV mesurés et les 36 AB réels, noté $\rho_{AB_{vrai}}$. Ces coefficients sont définis à partir de la covariance cov et de l'écart-type σ des rangs des SUV mesurés r^{SUV_x} et des rangs des SUV réels $r^{SUV_{vrai}}$ ou des rangs des AB réels $r^{AB_{vrai}}$ comme :

$$\rho_p = \frac{cov(r^{SUV_x}, r^p)}{\sigma\left[r^{SUV_x}\right]\sigma\left[r^p\right]} = 1 - \frac{6\sum_{i=1}^{n}(r_i^{SUV_x} - r_i^p)^2}{n(n^2-1)} \tag{5.13}$$

où $p = SUV_{vrai}, AB_{vrai}, n = 36$.

5.4.3 Résultats

Quantification et correction d'effet de volume partiel

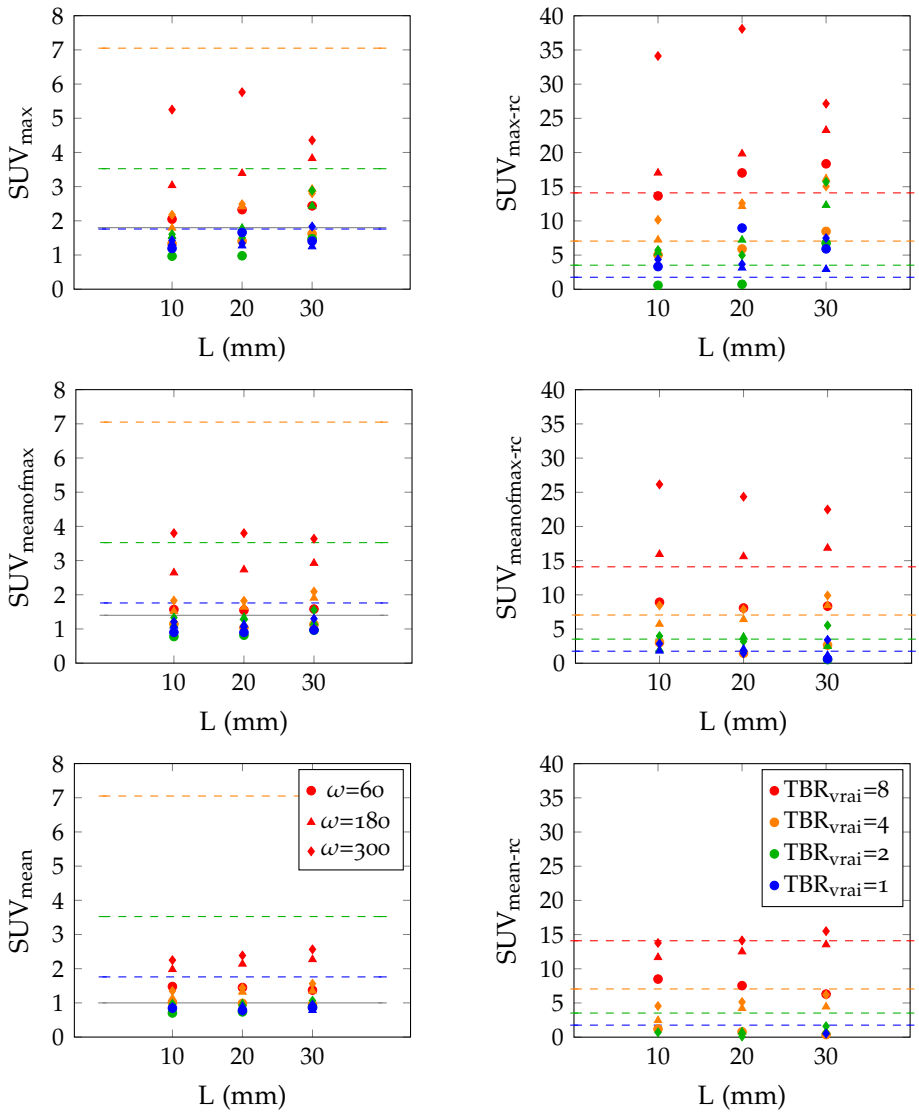
Le tableau 5.1 présente les coefficients de recouvrement calculés à partir des volumes métaboliques réels et de $\mathrm{SUV_{fond}}$ comme étant égal à 1.

Limites de détection

La figure 5.11 présente les valeurs mesurées en fonction de la longueur de la lésion. Les valeurs angulaires distinctes sont représentées par la forme des symboles. Les contrastes par rapport à l'activité sanguine sont indiqués par la couleur du symbole. La ligne horizontale grise sur les graphes correspondant aux SUV mesurés non corrigés de l'EVP représente le SUV mesuré dans le

L (mm)	ω (deg.)	CR(SUV_{max})	CR($SUV_{meanofmax}$)	CR(SUV_{mean})
10	60	0.08	0.07	0.06
10	180	0.13	0.11	0.09
10	300	0.13	0.11	0.10
20	60	0.08	0.08	0.07
20	180	0.13	0.12	0.10
20	300	0.13	0.12	0.11
30	60	0.08	0.08	0.07
30	180	0.13	0.13	0.10
30	300	0.13	0.13	0.11

TABLEAU 5.1 – *Coefficients de Recouvrement (CR) associés aux indices SUV mesurés.*



(a) *Sans correction de l'EVP* (b) *Avec correction de l'EVP*

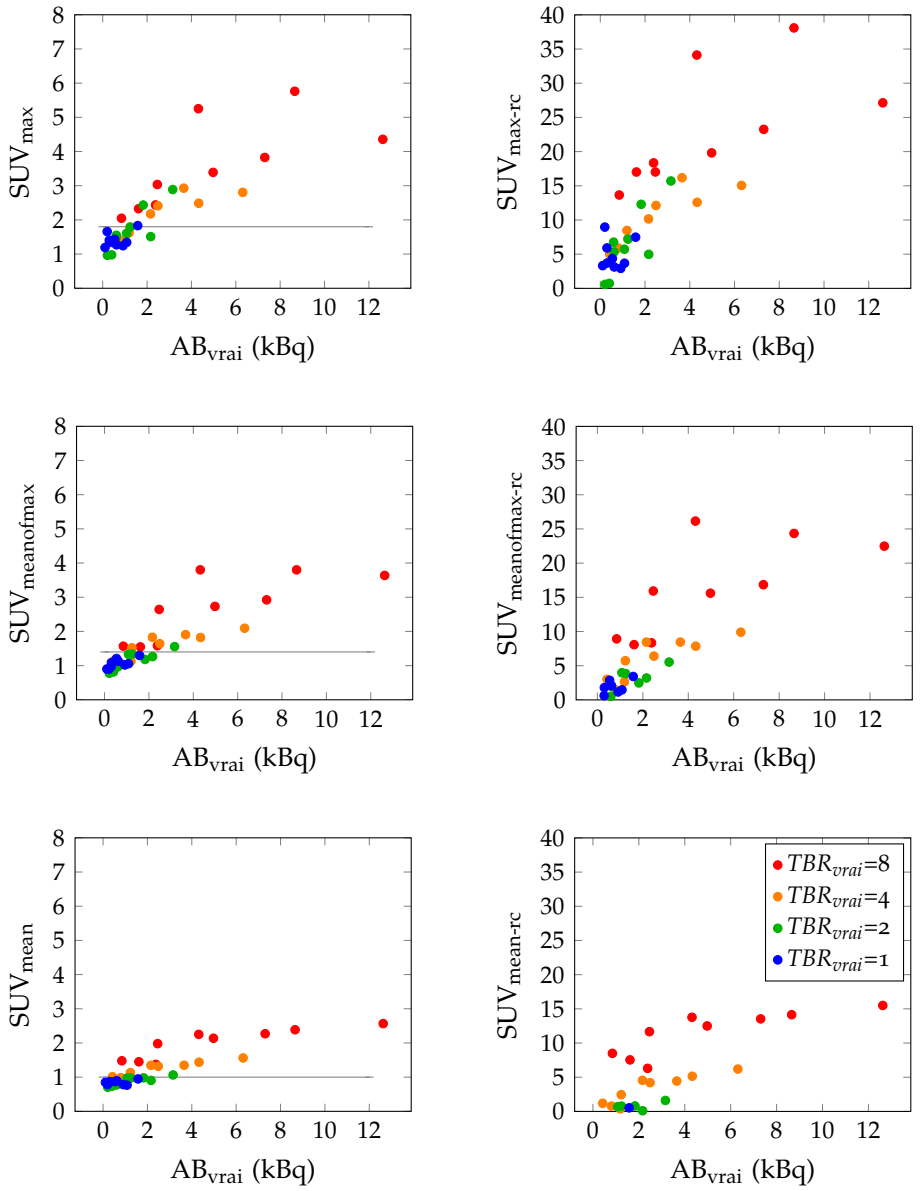
FIGURE 5.11 – *SUV mesuré en fonction des paramètres géométriques et métaboliques de la lésion. Les lignes pointillées indiquent le SUV réel et la ligne grise l'activité mesurée dans l'adventice sain.*

fond avec les trois indices. Ces valeurs sont de 1.8, 1.4, et 1.0 avec les indices SUV_{max}, $SUV_{meanofmax}$ et SUV_{mean}.

Les lésions de contraste 8 sont toujours détectables quelque soient les dimensions ou l'indice quantitatif. Les lésions de contraste 4 sont détectables si

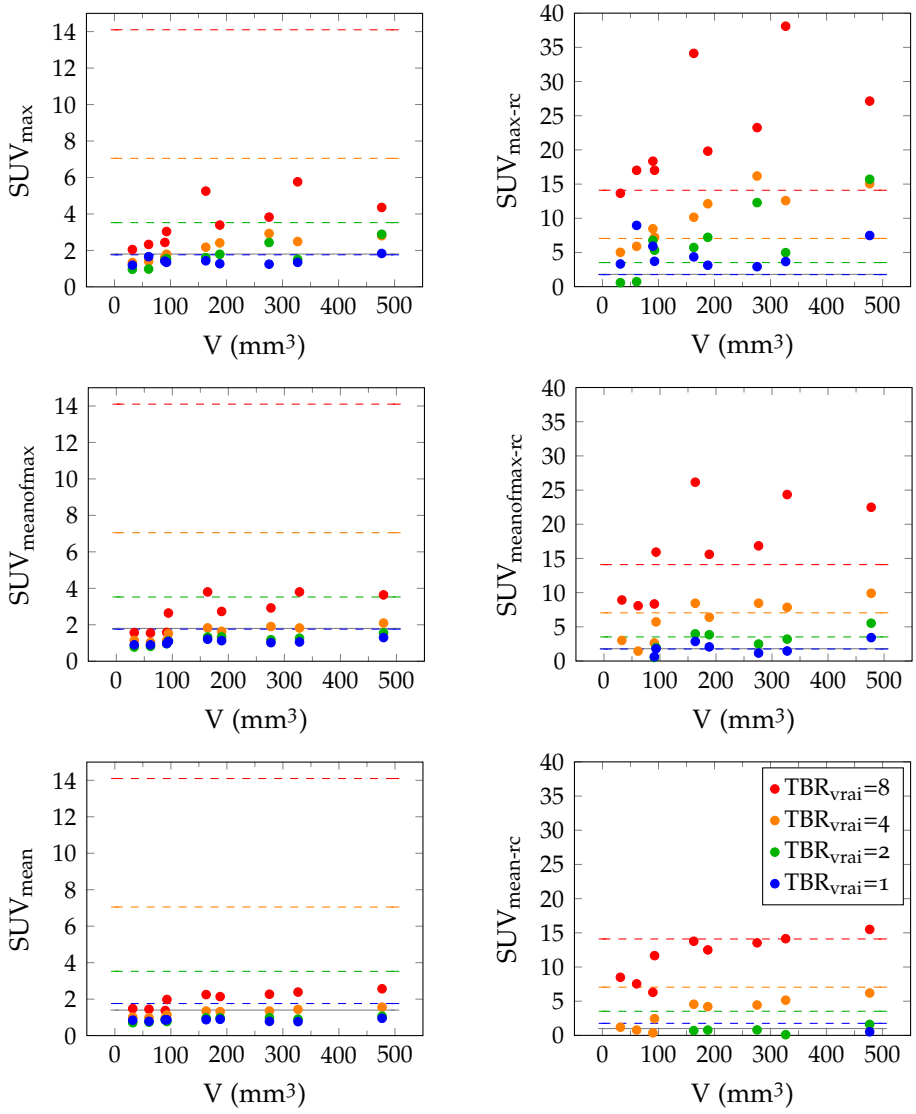
ω est supérieur à 180 degrés. Les lésions de contraste 2 ne sont détectables que pour L égal à 30 mm et ω supérieur à 180 degrés, sauf pour SUV_{max} qui détecte aussi la lésion (L,ω)=(30 mm, 180 degrés). Aucune des lésions de contraste 1 (correspondant à un rapport d'activité de 2 par rapport à l'adventice sain) n'est détectable.

La figure 5.12 présente les SUV mesurés par les 6 indices en fonction de l'activité totale dans la lésion. Aucune lésion dont l'activité totale est inférieure à 847 Bq n'est détectable.



(a) *Sans correction de l'EVP* (b) *Avec correction de l'EVP*

FIGURE 5.12 – *SUV mesuré en fonction de la charge athéroscléreuse inflammatoire totale dans la lésion.*



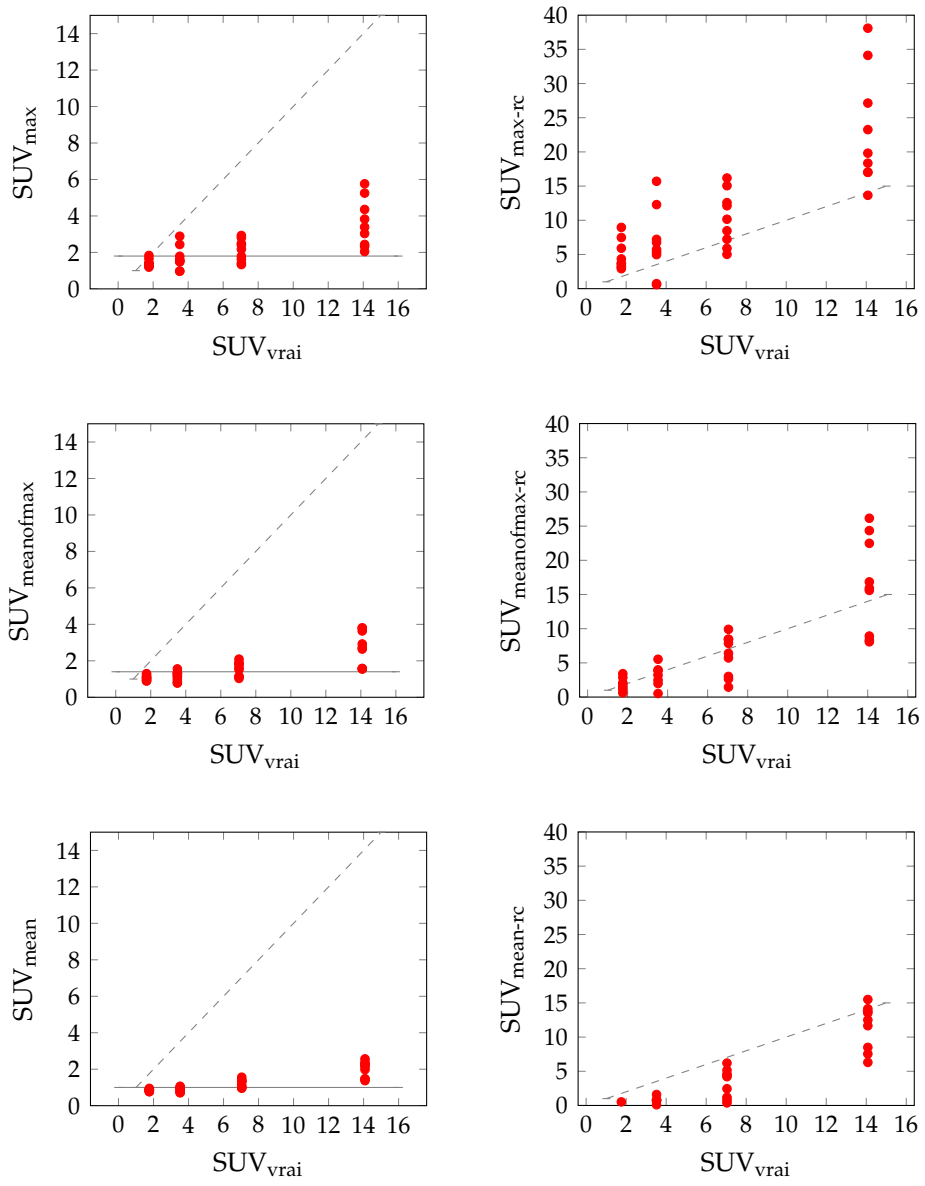
(a) *Sans correction de l'EVP* (b) *Avec correction de l'EVP*

FIGURE 5.13 – *SUV mesuré en fonction du volume de la lésion. Les lignes pointillées indiquent les SUV réels correspondant aux contrastes simulés 1 (bleu) à 8 (rouge)*

Quantification du SUV réel

La figure 5.13 présente les SUV mesurés par les 6 indices en fonction du volume de la lésion. On observe, sans et avec correction d'EVP, une forte dépendance de l'activité mesurée au volume inflammatoire, pouvant multiplier le SUV mesuré par 3 lorsque le contraste vaut 8 et que le volume inflammatoire passe de 32 mm^3 à 327 mm^3 (mesure par SUV_{max}).

La figure 5.14 présente les valeurs mesurées pour l'ensemble des 36 lésions en fonction du SUV réel dans la lésion. Sans correction d'effet de volume partiel, l'activité estimée vaut, en moyenne $\pm$ 1 écart-type sur les 36 lésions, 45 $\pm$ 24 % du SUV réel pour SUV_{max}, 33 $\pm$ 17 % du SUV réel pour $SUV_{meanofmax}$, 26 $\pm$ 13 % du SUV réel pour SUV_{mean}. Avec correction d'effet de volume partiel, l'activité estimée vaut en moyenne 189 $\pm$ 106 % du SUV réel pour $SUV_{max\text{-}rc}$, 83 $\pm$ 60 % du SUV réel pour $SUV_{meanofmax\text{-}rc}$, 165 $\pm$ 62 % du SUV réel pour $SUV_{mean\text{-}rc}$.

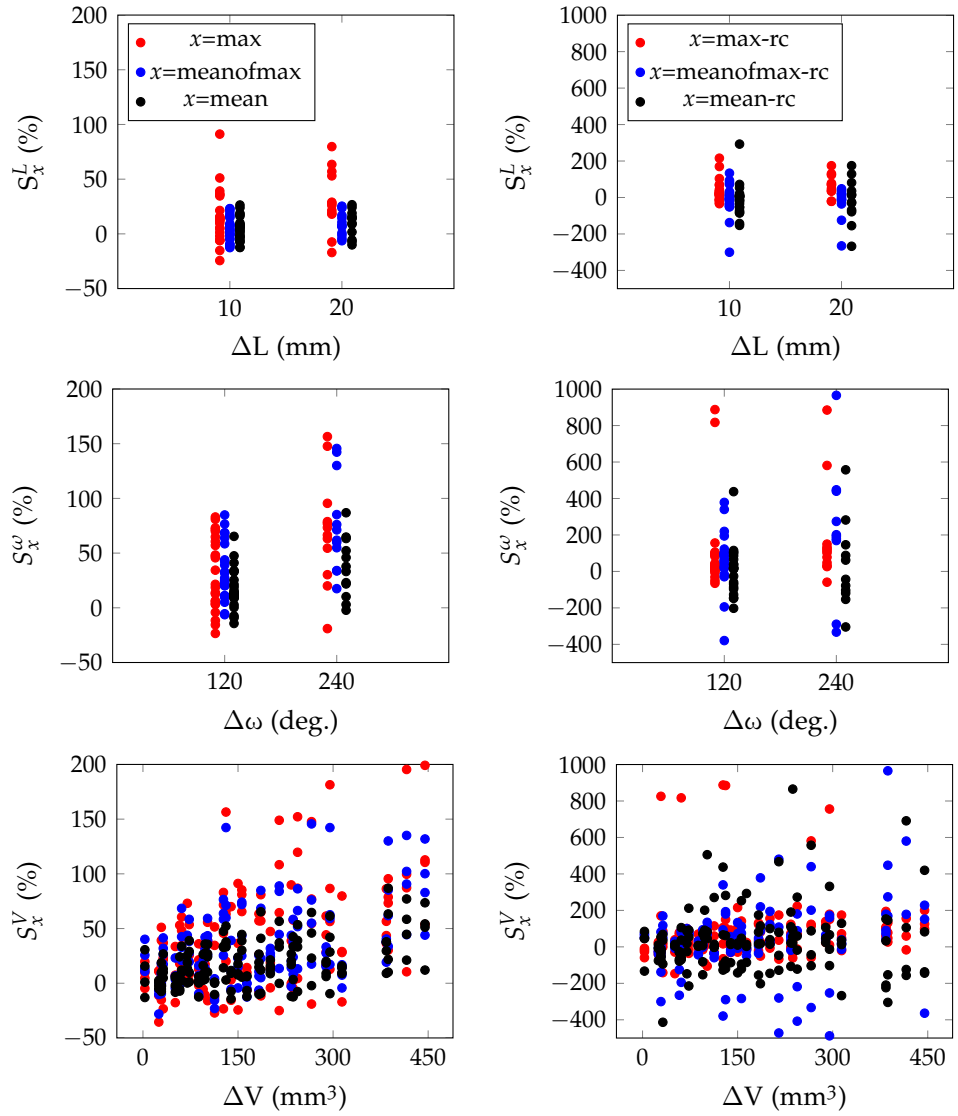


(a) *Sans correction de l'EVP* (b) *Avec correction de l'EVP*

FIGURE 5.14 – *SUV mesuré en fonction du SUV réel de la lésion.*

Sensibilité aux paramètres géométriques et métaboliques

La figure 5.15 présente les variations en pourcentage de SUV mesuré en fonction des variations des caractéristiques géométriques L, ω et V des plaques simulées. Sans correction d'EVP, une augmentation de 10 mm de longueur de la lésion induit une variation de l'indice mesuré comprise entre -25% et +25% (+90% pour SUV_{max}). La variation est positive dans 75% des cas avec SUV_{max} et dans seulement un cas sur deux avec $SUV_{meanofmax}$ et SUV_{mean} lorsque la longueur varie de 10 mm et dans plus de 75% des cas lorsque la longueur varie de 20 mm quelque soit l'indice. Avec correction d'EVP, une augmentation de 10 mm et de 20 mm de longueur induisent une augmentation du SUV mesuré dans plus de 75% des cas pour $SUV_{max\text{-}rc}$ et dans seulement un cas sur deux avec $SUV_{meanofmax\text{-}rc}$ et $SUV_{mean\text{-}rc}$ (indiquant que la variation de ces deux indices est peu liée à l'augmentation de longueur de la lésion). Les va-



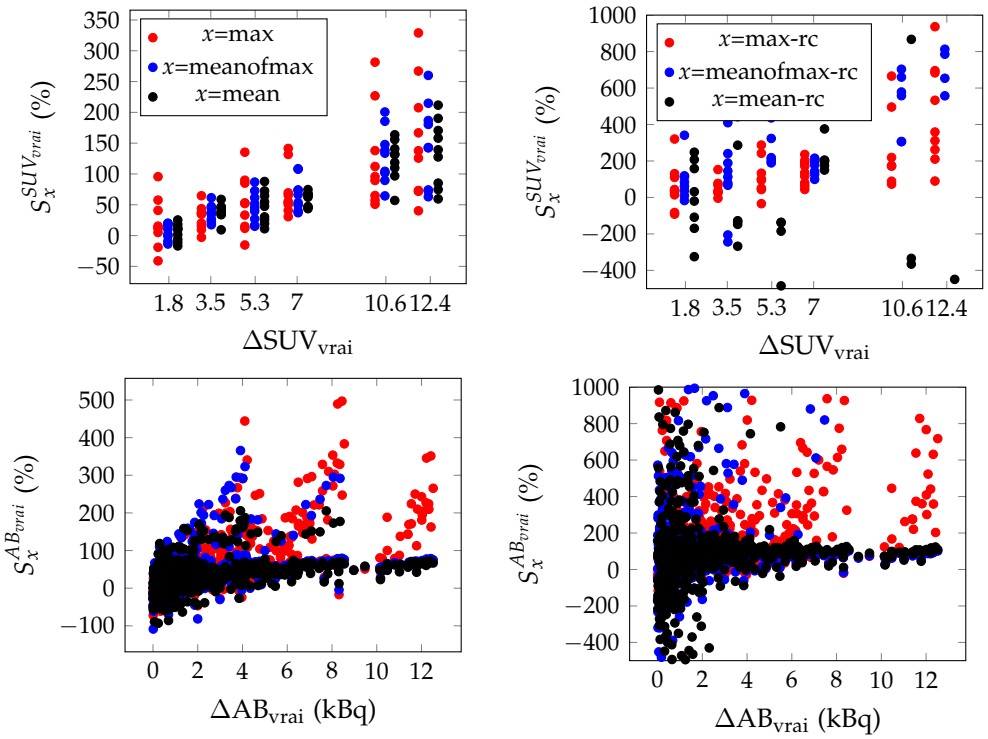
(a) *Sans correction de l'EVP* (b) *Avec correction de l'EVP*

FIGURE 5.15 – *Variation du SUV mesuré en fonction des variations des paramètres géométriques de la plaque.*

riations de SUV mesuré lorsque la longueur varie de 10 mm et de 20 mm sont d'amplitude similaire, typiquement entre -200% et 200%.

Une augmentation de 120 degrés d'extension angulaire induit une variation de SUV mesuré comprise entre -30% et 90% avec des amplitudes réduites pour SUV_{mean}. Le SUV mesuré est augmenté dans plus de 83% des cas. Une augmentation de 240 degrés fait varier le SUV mesuré entre -20% et 160%. Le SUV mesuré est augmenté dans plus de 90% des cas. Avec correction d'EVP, une augmentation d'extension angulaire de 120 degrés induit une augmentation de SUV mesuré dans 83% des cas (typiquement entre 0% et 200%) avec $SUV_{max\text{-}rc}$ et dans seulement un cas sur deux avec $SUV_{meanofmax\text{-}rc}$ et $SUV_{mean\text{-}rc}$ (variations typiquement entre -400% et +400%).

Une augmentation de volume seul induit une variation de SUV mesuré comprise entre -60% et +200%. La variation est positive dans plus de 75% des cas quelque soit l'indice. Avec correction d'EVP, une augmentation de volume induit une augmentation de SUV mesuré (jusqu'à 800%), dans 50 à 75% des



(a) *Sans correction de l'EVP*

(b) *Avec correction de l'EVP*

FIGURE 5.16 – *Variation du SUV mesuré en fonction des variations des paramètres métaboliques de la plaque.*

cas.

La figure 5.16 présente les variations en pourcentage de SUV mesuré en fonction des variations des caractéristiques métaboliques SUV_{vrai} et AB_{vrai} des plaques simulées. Une augmentation de SUV_{vrai} seul induit une variation de SUV mesuré, positive dans plus de 90% des cas quand l'augmentation de SUV_{vrai} est supérieure ou égale à 2 fois l'activité sanguine. Avec correction d'EVP, une variation de SUV_{vrai} seul induit une variation de SUV mesuré, positive dans plus de 90% des cas quand l'augmentation de SUV_{vrai} est supérieure ou égale à 2 fois l'activité sanguine pour $SUV_{max\text{-}rc}$, dans 83% des cas pour $SUV_{meanofmax\text{-}rc}$ et un cas sur deux pour $SUV_{mean\text{-}rc}$.

Une augmentation de AB_{vrai} seul induit une variation de SUV mesuré positive dans 60% à 70% des cas lorsque la variation de AB_{vrai} est inférieure à 0.5 kBq. Au delà, elle est positive dans plus de 90% des cas. Avec correction d'EVP, une variation de AB_{vrai} seul induit une variation de SUV mesuré dans un cas sur deux lorsque la variation de AB_{vrai} est inférieure à 0.5 kBq. Au delà, elle est positive dans plus de 80% des cas.

Corrélation à l'activité inflammatoire

p ; x	max	meanofmax	mean	max-rc	meanofmax-rc	mean-rc
SUV_{vrai}	0.73	0.88	0.77	0.79	0.81	0.81
AB_{vrai}	0.89	0.84	0.91	0.81	0.82	0.82

TABLEAU 5.2 – *Coefficients de corrélation de Spearman ρ_p entre le SUV mesuré SUV_x et le paramètre métabolique p.*

Le tableau 5.2 présente les coefficients de corrélation de Spearman entre SUV_x et SUV_{vrai} et entre SUV_x et AB_{vrai} pour les 6 indices. Le coefficient de corrélation entre SUV mesuré et SUV_{vrai} est maximal pour $SUV_{meanofmax}$. Le coefficient de corrélation entre SUV mesuré et AB est maximal pour SUV_{mean}. L'application d'une correction de volume partiel pour les trois indices augmente le coefficient de corrélation avec SUV_{vrai} sauf pour $SUV_{meanofmax}$ et réduit systématiquement la corrélation à AB_{vrai}. Les indices non corrigés présentent une corrélation plus forte avec AB_{vrai} qu'à SUV_{vrai}.

5.4.4 Discussion

Dans cette étude, nous avons évalué les performances de 6 indices quantitatifs mesurés sur les images TEP au [18F]-FDG de 36 lésions vasculaires simulées, variant par leurs dimensions et leur activité inflammatoire, avec une reconstruction préalablement optimisée (voir les paragraphes 5.2 et 5.3). Ces méthodes incluent des mesures pratiquées dans la littérature et des mesures corrigées de l'EVP par la méthode des CR. La correction appliquée suppose que les paramètres d'extension angulaire et de longueur de l'inflammation sont connus. Bien que la mesure du volume métabolique de la lésion ne soit pas directement possible sur les modalités d'imagerie anatomique TDM ou IRM, les mesures de l'extension angulaire et la longueur du segment artériel lesé restent accessibles, au moins approximativement, par les mesures de la longueur et de l'extension angulaire du volume athéromateux avec ces modalités.

Les conditions en termes de dimensions et d'activité métabolique pour que les lésions athéromateuses inflammatoires soient détectables portent majoritairement sur le contraste par rapport à l'activité sanguine : il apparaît qu'un contraste à 2 est insuffisant pour mesurer un signal qui puisse être distingué d'une lésion non inflammatoire, tandis qu'un contraste à 8 conduit toujours à une hyperfixation mesurable (figure 5.11). Nous avons mis en évidence un seuil minimal sur l'activité totale à plus de 800 Bq (figure 5.12), soit plus de trois fois la valeur rapportée par Delso *et al.* (2011). Nous expliquons cette valeur supérieure par un EVP accru sur notre modèle de lésions lié à un contraste par rapport au fond plus bas (inférieur à 8 contre supérieur à 50), malgré des dimensions plus élevées.

Sans correction d'EVP, le recouvrement moyen du SUV est inférieur à $45 \pm 24\%$ quelque soit la méthode de mesure (figure 5.14). Les variations de géométrie de la plaque induisent des variations de SUV du même ordre de grandeur (typiquement comprise entre -50% et 150%) qu'une variation de SUV réel de moins de 10 unités (figures 5.15 et 5.16). Des variations plus importantes attribuables à une variation de SUV_{vrai} ne sont observables que pour des variations de plus de 10 unités de SUV_{vrai}. Les mesures sont peu sensibles à la longueur de la lésion et dépendent essentiellement de l'extension angulaire de la lésion.

Les indices montrent une corrélation avec le SUV réel, maximale lorsque $SUV_{meanofmax}$ est employé, et une corrélation avec la charge globale AB maximale lorsque SUV_{mean} est employée (tableau 5.2). Lorsque des moyennes sont calculées, dans l'axe de l'artère ou dans le plan transverse, le recouvrement et la variabilité diminuent, atteignant 26 ± 13 % pour SUV_{mean}. La sensibilité aux caractéristiques métaboliques (SUV_{vrai}, AB_{vrai}) et géométriques (L, ω, V) est aussi réduite.

La correction de volume partiel peut fournir une quantification absolue plus exacte en moyenne, comme l'ont montré les résultats sur $SUV_{meanofmax\text{-}rc}$ et $SUV_{mean\text{-}rc}$ (figure 5.11). Les mesures corrigées de l'EVP montrent une sensibilité identique ($SUV_{max\text{-}rc}$) ou plus faible ($SUV_{meanofmax\text{-}rc}$ et $SUV_{mean\text{-}rc}$) aux caractéristiques géométriques que les valeurs non corrigées. L'application d'une correction d'EVP augmente la corrélation avec le SUV (sauf pour $SUV_{meanofmax}$) et réduit celle avec AB, comme le montre le tableau 5.2, indiquant une dépendance réduite du SUV corrigé au volume métabolique. Ces résultats indiquent qu'une variation des valeurs de SUV corrigées de l'EVP aura plus de chance d'être associée à une variation d'activité réelle indépendamment d'une variation de dimension qu'une variation de valeurs de SUV non corrigées.

La variabilité importante et, parfois, la surestimation du SUV après correction d'EVP peuvent être dues à une amplification du bruit de mesure, ou à une inadéquation du modèle de FDP employée. En particulier, la résolution spatiale pour calculer les coefficients de recouvrement a été supposée gaussienne isotrope et mesurée sur points sources. Le modèle de résolution est donc une approximation puisque la FDP est asymétrique et dépend de l'objet reconstruit et de la vitesse de convergence de l'algorithme itératif associée à l'objet. Nous avons fait le choix d'hypothèses accessibles en condition clinique où la reconstruction est standardisée et le nombre d'itérations préalablement fixé. Un modèle plus précis de FDP, estimé à partir de simulations sur des sources non ponctuelles, est susceptible d'améliorer la correction d'EVP. L'inadéquation de la FDP pour le calcul des CR a aussi été avancée par Burg *et al.* (2013) pour expliquer la surestimation systématique de l'indice TBR calculé à partir du voxel d'intensité maximal et corrigé de l'EVP par la méthode des coefficients de recouvrement. La méthode GTM, également étudiée dans cet article, n'améliorait pas la quantification absolue des lésions et d'autres approches sont à considérer.

Il pourrait sembler surprenant que les mesures pratiquées dans la littérature, ne présentant généralement pas d'optimisation de la reconstruction et pratiquement jamais de correction d'EVP, permettent de distinguer les patients selon le SUV mesuré dans la lésion. Le lien entre activité mesurée et la survenue d'accidents vasculaires démontrée dans plusieurs articles (Rominger *et al.* 2009, Marnane *et al.* 2012) pourrait s'expliquer par une corrélation forte entre activité totale et SUV mesuré comme montré sur la figure 5.12.

Contrairement à Delso *et al.* (2011), nous n'avons pas étudié l'impact des mouvements cardiorespiratoires. Ces derniers ont estimé à partir de simulations les valeurs mesurées sur des hyperfixations coronariennes en présence de mouvement à 23% de leur pendant statique. Nous avons négligé sa contribution sur notre modèle de lésion des artères carotides, moins affectée par ces mouvements cardiorespiratoires, afin d'étudier les potentialités de nos méthodes. Delso *et al.* (2011) ont montré que les méthodes de synchronisation post-reconstruction étaient à proscrire puisqu'elles réduisaient de façon inacceptable le rapport signal sur bruit dans les données à reconstruire. Récemment, des méthodes de correction pendant la reconstruction ont été développées par Petibon *et al.* (2014) et ont montré une amélioration de plus de 30% du contraste mesuré sur des lésions cardiaques.

D'après les résultats de notre étude, une estimation absolue du SUV réel est fortement biaisée sans correction d'EVP mais présente une corrélation impor-

tante avec le SUV réel et encore plus forte à la charge athéromateuse. L'application d'une correction d'EVP peut fournir une mesure moins biaisée et plus corrélée au SUV tout en réduisant sa dépendence au volume métabolique.

Synthèse et conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié l'impact du niveau de bruit, des paramètres de reconstruction itérative (nombre d'itérations, taille des voxels reconstruits, post-filtrage) et de la méthode d'analyse sur la quantification absolue de lésions athéromateuses inflammatoires à partir d'images TEP au [18F]-FDG. Sur la base de simulations réalistes, nous avons montré que les mesures étaient très biaisées, puisqu'elles étaient comprises entre 10% et 45% du SUV réel selon la méthode employée. Nous avons pu démontrer qu'une moyenne dans un VOI ne confère aucun avantage puisque la réduction de la variabilité est faible tandis que le biais introduit par le moyennage est important. D'après ces résultats, nous recommandons donc qu'une quantification absolue sur des images reconstruites avec un algorithme itératif de type OSEM soit pratiquée à l'aide du voxel d'intensité maximale, pour des voxels de 2.5 mm ou plus, en utilisant un minimum de 80 itérations effectives sans aucun post-filtrage.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons étudié l'apport de deux méthodes de modélisation de la FDP dans la reconstruction OSEM. Nous avons montré qu'un modèle simplifié de convolution 3D dans l'espace image était équivalent à un modèle plus élaboré dans l'espace des projections. Nous avons, de plus, montré que l'incorporation de ce modèle pouvait réduire l'erreur de mesure de près de 10% du SUV réel sur le modèle de lésions sans introduire de variabilité importante sur la mesure.

Enfin, nous avons montré en troisième partie de ce chapitre, qu'une correction explicite d'EVP pouvait fournir une mesure plus corrélée au SUV réel et moins dépendante de la géométrie des lésions.

Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, dédié à la caractérisation et à l'amélioration des techniques de TE pour quantifier des lésions athéromateuses, nous avons montré que la TE, et en particulier la TEP au [18F]-FDG, était susceptible d'apporter des réponses aux besoins non couverts pour une prise en charge adaptée de la pathologie (chapitre 1). En revanche, ces modalités souffrent d'une résolution spatiale médiocre et d'un bruit important dans les données, liés à l'acquisition et à la reconstruction des images (chapitre 2). Nous avons mis en évidence que les protocoles d'acquisition, de reconstruction et d'analyse suivis dans la littérature ne font l'objet d'aucun consensus et peuvent être très variables (chapitre 3). C'est en particulier le cas du nombre d'itérations reconstruites lorsque des algorithmes itératifs sont utilisés et de l'application d'un post-filtrage. Nous avons généré trente-six acquisitions par simulation MC à partir d'un modèle original de lésion athéromateuse inflammatoire, paramétré par ses dimensions et son activité métabolique (chapitre 4). Grâce à ces données, nous avons établi que le nombre d'itérations doit être suffisant (> 80) et qu'aucun post-filtrage ne doit être appliqué pour maximiser le recouvrement de l'activité. Nous avons montré que, sur des lésions homogènes, la mesure était stable et que le voxel d'intensité maximale (pour des voxels reconstruits de 2.5 mm ou plus de côté) était plus adapté que les moyennes dans un VOI. Nous avons ensuite montré que l'incorporation de modèles de réponse du détecteur dans la reconstruction des images pouvait améliorer significativement la quantification. Enfin, nous avons montré que malgré les améliorations apportées, le biais de mesure introduit par l'EVP reste très grand et qu'un contraste minimal de 4 par rapport à l'activité sanguine est nécessaire pour que la lésion soit détectée. L'application d'une correction d'EVP peut fournir une estimation plus exacte, réduit fortement la sensibilité des mesures aux dimensions de la lésion, et augmente la corrélation à l'activité réelle. Les mesures non corrigées présentent une corrélation importante à l'activité totale dans la lésion, illustrant leur intérêt clinique démontré dans la littérature biomédicale.

Dans ce travail, nous avons choisi de caractériser les performances des méthodes d'acquisition, reconstruction et quantification sur images simulées. Ceci a permis de réduire le nombre de paramètres qui variaient aux seuls paramètres étudiés et de disposer de la vérité terrain. Notre travail pourrait être poursuivi en étudiant des paramètres additionnels liés au modèle de la pathologie, au système d'acquisition, à la reconstruction des images et à la quantification. Les mouvements physiologiques pourraient être simulés, autorisant une caractérisation des erreurs introduites en fonction de la position de la lésion dans l'arbre artériel et une évaluation de méthodes de correction. D'autres radiotraceurs, spécifiques de l'inflammation ou d'autres processus biologiques, pourraient être évalués en suivant notre approche, laquelle pourra être aisément adaptée à d'autres traceurs de l'inflammation ou du cœur

lipidique. Grâce à des images réelles précliniques (qui ont l'avantage de permettre un accès à la vérité terrain) et cliniques, il serait pertinent d'évaluer le caractère prédictif des mesures quantitatives sur l'occurence d'événements cardio-vasculaires. En particulier, l'intérêt clinique à caractériser l'inflammation par une mesure focale (avec ou sans correction d'EVP, normalisée ou non par l'activité sanguine) ou, a contrario, par une mesure globale pourrait être déterminé. D'autres indices reflétant la charge athéromateuse sur plusieurs lésions d'un ou de plusieurs segments artériels pourraient être considérés. La mise en œuvre de méthodes de restauration d'image et de corrections d'EVP basées sur l'anatomie des vaisseaux pourrait être poursuivie en utilisant des acquisitions TDM avec agent de contraste, des acquisitions IRM des nouveaux systèmes hybrides ou même d'autres modalités haute résolution (Echographie Intra Vasculaire (Echo-IV), Tomographie en Cohérence Optique (TCO)). Enfin des outils logiciels à l'usage des services cliniques pourraient être développés afin d'expérimenter des méthodes quantitatives plus élaborées et d'en apréhender la valeur ajoutée sur le diagnostic et le suivi des patients atteints de pathologies de la paroi vasculaire.

Bibliographie

Ackerman M (1998). The visible human project. *Proceedings of the IEEE*, 86:504–511. (Cité page 70.)

Akyildiz A. C, Speelman L, van Brummelen H, Gutiérrez M. A, Virmani R, van der Lugt A, van der Steen A. F. W, Wentzel J. J et Gijsen F. J. H (2011). Effects of intima stiffness and plaque morphology on peak cap stress. *Biomed. Eng. Online*, 10:1–13. (Cité pages 74 et 75.)

Alberts M. J, Felberg R. A, Guterman L. R et Levine S. R (2008). Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II : stroke intervention : state of the art. *Circulation*, 118:2845–2851. (Cité page 9.)

Alessio A. M, Kinahan P. E et Lewellen T. K (2006). Modeling and incorporation of system response functions in 3-D whole body PET. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 25:828–837. (Cité page 106.)

Alessio A. M, Stearns C. W, Tong S, Ross S. G, Kohlmyer S, Ganin A et Kinahan P. E (2010). Application and evaluation of a measured spatially variant system model for PET image reconstruction. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 29:938–949. (Cité pages 106, 107 et 112.)

Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Dubois P, Asai M, Barrand G, Capra R, Chauvie S, Chytracek R, Cirrone G, Cooperman G, Cosmo G, Cuttone G, Daquino G, Donszelmann M, Dressel M, Folger G, Foppiano F, Generowicz J, Grichine V, Guatelli S, Gumplinger P, Heikkinen A, Hrivnacova I, Howard A, Incerti S, Ivanchenko V, Johnson T, Jones F, Koi T, Kokoulin R, Kossov M, Kurashige H, Lara V, Larsson S, Lei F, Link O, Longo F, Maire M, Mantero A, Mascialino B, McLaren I, Lorenzo P, Minamimoto K, Murakami K, Nieminen P, Pandola L, Parlati S, Peralta L, Perl J, Pfeiffer A, Pia M, Ribon A, Rodrigues P, Russo G, Sadilov S, Santin G, Sasaki T, Smith D, Starkov N, Tanaka S, Tcherniaev E, Tome B, Trindade A, Truscott P, Urban L, Verderi M, Walkden A, Wellisch J, Williams D, Wright D et Yoshida H (2006). Geant4 developments and applications. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 53:270–278. (Cité page 71.)

An M et Xie Y (2013). A novel CT imaging system with adjacent double X-ray sources. *Comput. Math. Methods Med.*, 2013:1–6. (Cité page 71.)

Annovazzi A, Bonanno E, Arca M, D'Alessandria C, Marcoccia A, Spagnoli L. G, Violi F, Scopinaro F, De Toma G et Signore A (2006). 99mTc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 33:117–126. (Cité pages 18 et 20.)

Arauz A, Hoyos L, Zenteno M, Mendoza R et Alexanderson E (2007). Carotid plaque inflammation detected by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. Pilot study. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 109:409–412. (Cité pages 58, 62, 63, 64 et 66.)

Arce P, Ignacio Lagares J, Harkness L, Pérez-Astudillo D, Cañadas M, Rato P, de Prado M, Abreu Y, de Lorenzo G, Kolstein M *et al.* (2014). Gamos : a framework to do geant4 simulations in different physics fields with an user-friendly interface. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, 735:304–313. (Cité page 71.)

Arroyo L. H et Lee R. T (1999). Mechanisms of plaque rupture : mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc. Res.*, 41:369–375. (Cité page 8.)

Avolio A. P (1980). Multi-branched model of the human arterial system. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 18:709–718. (Cité page 73.)

Bacharach S. L et Buvat I (1995). Attenuation correction in cardiac positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *J. Nucl. Cardiol.* (Cité page 88.)

Bailey D. L (2005). Data acquisition and performance characterization in PET. *Dans* Bailey D, Townsend D, Valk P et Maisey M, éditeurs : *Positron emission tomography : basic science and clinical practice*, chapitre 3, pages 41–62. Springer-Verlag, London. (Cité page 33.)

Bailey D. L, Karp J. S et Surti S (2005). Physics and instrumentation in PET. *Dans* Bailey D, Townsend D, Valk P et Maisey M, éditeurs : *Positron emission tomography : basic science and clinical practice*, chapitre 2, pages 13–40. Springer-Verlag, London. (Cité pages 28 et 32.)

Bang O. Y (2009). Multimodal MRI for ischemic stroke : from acute therapy to preventive strategies introduction : lessons from MRI imaging for the acute treatment of ischemic stroke patients likely to have a favorable clinical response to recanalization therapy. *J. Clin. Neurol.*, 5:107–119. (Cité page 14.)

Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Frenkel A et Israel O (2006). Changing patterns of abnormal vascular wall F-18 fluorodeoxyglucose uptake on follow-up PET/CT studies. *J. Nucl. Cardiol.*, 13:791–800. (Cité pages 56, 62, 63, 64 et 66.)

Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A et Israel O (2004). Evaluation of 18 F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.*, 45:1816–1821. (Cité pages 56, 62, 63, 64 et 66.)

Berger M. J, Hubbell J. H, Seltzer S. M, Chang J, Coursey J. S, Sukumar R, Zucker D. S et Olsen (2010). XCOM : Photon cross sections database. *NIST standard reference database 8 (XGAM)*, 8. (Cité pages 30, 31 et 90.)

Bhatt D. L, Ohman E. M, Hirsch A. T, Richard A. J et Wilson P. W. F (2006). International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *J. Am. Med. Assoc.*, 295:180–189. (Cité page 9.)

Bird J. L. E et Izquierdo-Garcia D (2010). Evaluation of translocator protein quantification as a tool for characterising macrophage burden in human carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 210:388–391. (Cité page 20.)

Broisat A, Riou L. M, Ardisson V, Boturyn D, Dumy P, Fagret D et Ghezzi C (2007). Molecular imaging of vascular cell adhesion molecule-1 expression in experimental atherosclerotic plaques with radiolabelled B2702-p. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 34:830–840. (Cité pages 18 et 20.)

Browne J et De Pierro A. R (1996). A row-action alternative to the em algorithm for maximizing likelihood in emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 15:687–699. (Cité page 43.)

Bucerius J, Duivenvoorden R, Mani V, Moncrieff C, Rudd J. H. F, Calcagno C, Machac J, Fuster V, Farkouh M. E et Fayad Z. A (2011). Prevalence and risk factors of carotid vessel wall inflammation in coronary artery disease patients : FDG-PET and CT imaging study. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*, 4:1195–1205. (Cité pages 58, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Bucerius J, Mani V, Moncrieff C, Rudd J. H. F, Machac J, Fuster V, Farkouh M. E et Fayad Z. A (2012). Impact of noninsulin-dependent type 2 diabetes on carotid wall 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 59:2080–2088. (Cité pages 57, 60, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Bucerius J, Schmaljohann J, Böhm I, Palmedo H, Guhlke S, Tiemann K, Schild H. H, Biersack H.-J et Manka C (2008). Feasibility of 18F-fluoromethylcholine PET/CT for imaging of vessel wall alterations in humans–first results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35:815–820. (Cité pages 18 et 20.)

Bural G. G, Torigian D. A, Chamroonrat W, Alkhawaldeh K, Houseni M, El-Haddad G et Alavi A (2006). Quantitative assessment of the atherosclerotic burden of the aorta by combined FDG-PET and CT image analysis : a new concept. *Nucl. Med. Biol.*, 33:1037–1043. (Cité pages 58, 59, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Bural G. G, Torigian D. A, Chamroonrat W, Houseni M, Chen W, Basu S, Kumar R et Alavi A (2008). FDG-PET is an effective imaging modality to detect and quantify age-related atherosclerosis in large arteries. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35:562–569. (Cité pages 62, 63, 64 et 65.)

Burg S, Dupas A, Stute S, Dieudonné A, Huet P, Le Guludec D et Buvat I (2013). Partial volume effect estimation and correction in the aortic vascular wall in PET imaging. *Phys. Med. Biol.*, 58:7527–7542. (Cité pages 52, 72, 76, 92, 99, 104, 113 et 124.)

Calcagno C, Ramachandran S, Izquierdo-Garcia D, Mani V, Millon A, Rosenbaum D, Tawakol A, Woodward M, Bucerius J, Moshier E, Godbold J, Kallend D, Farkouh M. E, Fuster V, Rudd J. H. F et Fayad Z. A (2013). The complementary roles of dynamic contrast-enhanced MRI and 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for imaging of carotid atherosclerosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 40:1884–1893. (Cité pages 59, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Castiglioni I, Cremonesi O, Gilardi M.-C, Savi A, Bettinardi V, Rizzo G, Bellotti E et Fazio F (2002). A Monte Carlo model of noise components in 3D PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 49:2297–2303. (Cité page 71.)

Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B et Dang A (2013). 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis : a meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 31:S22–27. (Cité page 51.)

Cherry S. R et Dahlbom M (2006). *PET : physics, instrumentation, and scanners*. Springer, New York, NY. (Cité pages 26, 27, 28, 31, 32, 33, 34 et 46.)

Choi Y.-s, Youn H.-j et Chung W.-b (2011). Uptake of F-18 FDG and ultrasound analysis of carotid plaque. *J. Nucl. Cardiol.*, 18:267–272. (Cité pages 62, 63, 64 et 66.)

Chopra A, Shan L, Eckelman W. C, Leung K, Latterner M, Bryant S. H et Menkens A (2012). Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) : evolution and progress. *Mol. Imaging Biol.*, 14:4–13. (Cité page 17.)

Cloquet C, Sureau F. C, Defrise M, Van Simaeys G, Trotta N et Goldman S (2010). Non-Gaussian space-variant resolution modelling for list-mode reconstruction. *Phys. Med. Biol.*, 55:5045–5066. (Cité page 106.)

Cointepas Y, Mangin J.-F, Garnero L, Poline J.-B et Benali H (2001). Brainvisa : software platform for visualization and analysis of multi-modality brain data. *Neuroimage*, 13:98. (Cité page 73.)

Comtat C, Kinahan P. E, Defrise M, Lartizien C et Townsend D. W (2000). Simulating whole-body PET scanning with rapid analytical methods. *Dans IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, volume 03, pages 1260–1264. (Cité page 70.)

Davies A. R, Smeeth L et Grundy E. M. D (2007). Contribution of changes in incidence and mortality to trends in the prevalence of coronary heart disease in the UK : 1996-2005. *Eur. Heart J.*, 28:2142–2147. (Cité page 5.)

Davies J. R, Rudd J. H et Weissberg P. L (2004). Molecular and metabolic imaging of atherosclerosis. *J. Nucl. Med.*, 45:1898–1907. (Cité page 13.)

Davies J. R, Rudd J. H. F, Fryer T. D, Graves M. J, Clark J. C, Kirkpatrick P. J, Gillard J. H, Warburton E. A et Weissberg P. L (2005). Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke*, 36:2642–2647. (Cité pages 18, 58, 62, 63, 64 et 66.)

Dawber T. R, Moore F. E et Mann G. V (1957). Coronary heart disease in the Framingham study. *Am. J. Public Health*, 47:4–24. (Cité page 9.)

De Gennes J.-L, Dreux C, Grosgogeat Y, Jaffiol C, Giudicelli C. P et Benlian P (2005). Académie nationale de médecine : communiqué. (Cité page 9.)

Defrise M, Kinahan P. E et Michel C (2005). Image reconstruction algorithms in PET. *Dans* Bailey D, Townsend D, Valk P et Maisey M, éditeurs : *Positron emission tomography : basic science and clinical practice*, pages 63–92. Springer-Verlag, London. (Cité page 39.)

Del Guerra A, Belcari N, Giuseppina Bisogni M, Corsi F, Foresta M, Guerra P, Marcatili S, Santos A et Sportelli G (2011). Silicon photomultipliers (SiPM) as novel photodetectors for PET. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, 648:232–235. (Cité page 32.)

Delso G, Martinez-Möller A, Bundschuh R. A, Nekolla S. G, Ziegler S. I et Schwaiger M (2011). Preliminary study of the detectability of coronary plaque with PET. *Phys. Med. Biol.*, 56:2145–2160. (Cité pages 51, 60, 72, 76, 91, 92, 99, 113, 123 et 124.)

Dempster A. P, Laird N. M et Rubin D. B (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J. R. Stat. Soc.*, 39:1–38. (Cité page 42.)

Derlin T, Richter U, Bannas P, Begemann P, Buchert R, Mester J et Klutmann S (2010). Feasibility of 18F-sodium fluoride PET/CT for imaging of atherosclerotic plaque. *J. Nucl. Med.*, 51:862–865. (Cité pages 19 et 20.)

Derlin T, Tóth Z, Papp L, Wisotzki C, Apostolova I, Habermann C. R, Mester J et Klutmann S (2011). Correlation of inflammation assessed by 18F-FDG PET, active mineral deposition assessed by 18F-fluoride PET, and vascular calcification in atherosclerotic plaque : a dual-tracer PET/CT study. *J. Nucl. Med.*, 52:1020–1027. (Cité pages 17, 20, 62, 63, 64 et 65.)

Duivenvoorden R, Mani V, Woodward M, Kallend D, Suchankova G, Fuster V, Rudd J. H. F, Tawakol A, Farkouh M. E et Fayad Z. A (2013). Relationship of serum inflammatory biomarkers with plaque inflammation assessed by FDG PET/CT : the dal-PLAQUE study. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*, 6:1087–1094. (Cité pages 58, 59, 62, 63, 64 et 66.)

Dunphy M. P. S, Freiman A, Larson S. M et Strauss H. W (2005). Association of vascular 18 F-FDG uptake with vascular calcification. *J. Nucl. Med.*, 46:1278–1284. (Cité pages 58, 62, 63, 64 et 66.)

Ellegala D. B, Leong-Poi H, Carpenter J. E, Klibanov A. L, Kaul S, Shaffrey M. E, Sklenar J et Lindner J. R (2003). Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation*, 108:336–341. (Cité page 15.)

Elmaleh D. R, Fischman A. J, Tawakol A, Zhu A, Shoup T. M, Hoffmann U, Brownell A et Zamecnik P. C (2006). Detection of inflamed atherosclerotic lesions with diadenosine-5',5"'-P1,P4-tetraphosphate (Ap4A) and positron-emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 103:15992–15996. (Cité pages 18 et 20.)

Elmaleh D. R, Narula J, Babich J. W, Petrov A, Fischman A. J, Khaw B. A, Rapaport E et Zamecnik P. C (1998). Rapid noninvasive detection of experimental atherosclerotic lesions with novel 99mTc-labeled diadenosine tetraphosphates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 95:691–695. (Cité page 20.)

Erlandsson K, Buvat I, Pretorius P. H, Thomas B. A et Hutton B. F (2012). A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys. Med. Biol.*, 57:R119–R159. (Cité pages 51 et 97.)

España S, Herraiz J. L, Vicente E, Vaquero J. J, Desco M et Udias J. M (2009). PeneloPET, a Monte Carlo PET simulation tool based on PENELOPE : features and validation. *Phys. Med. Biol.*, 54:1723. (Cité page 71.)

Faxon D. P, Fuster V, Libby P, Beckman J. A, Hiatt W. R, Thompson R. W, Topper J. N, Annex B. H, Rundback J. H, Fabunmi R. P, Robertson R. M et Loscalzo J (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference : Writing Group III : pathophysiology. *Circulation*, 109:2617–2625. (Cité page 8.)

Fayad Z. A, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burgess T, Fuster V, Ballantyne C. M, Stein E. A, Tardif J.-C, Rudd J. H. F, Farkouh M. E et Tawakol A (2011). Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE) : a randomised clinical trial. *Lancet*, 378:1547–1559. (Cité pages 58, 59, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Fifer K. M, Qadir S, Subramanian S, Vijayakumar J, Figueroa A. L, Truong Q. a, Hoffmann U, Brady T. J et Tawakol A (2011). Positron emission tomography measurement of periodontal 18F-fluorodeoxyglucose uptake is associated with histologically determined carotid plaque inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 57:971–976. (Cité pages 59, 62, 63, 64 et 65.)

Fuster V et Kelly B. B (2010). *Promoting cardiovascular health in the developing world*. National Academies Press (US), Washington (DC). (Cité page 5.)

Go A. S, Mozaffarian D, Roger V. L, Benjamin E. J, Berry J. D, Borden W. B, Bravata D. M, Dai S, Ford E. S, Fox C. S, Franco S, Fullerton H. J, Gillespie C, Hailpern S. M, Heit J. A, Howard V. J, Huffman M. D, Kissela B. M, Kittner S. J, Lackland D. T, Lichtman J. H, Lisabeth L. D, Magid D, Marcus G. M, Marelli A, Matchar D. B, McGuire D. K, Mohler E. R, Moy C. S, Mussolino M. E, Nichol G, Paynter N. P, Schreiner P. J, Sorlie P. D, Stein J, Turan T. N, Virani S. S, Wong N. D, Woo D et Turner M. B (2013). Heart disease and stroke statistics–2013 update : a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127:e6–e245. (Cité page 5.)

Goertzen A. L, Beekman F. J et Cherry S. R (2002). Effect of phantom voxelization in CT simulations. *Med. Phys.*, 29:492–498. (Cité pages 78, 81 et 87.)

Goorley T, James M, Booth T, Brown F, Bull J, Cox L. J, Durkee J, Elson J, Fensin M, Forster R. A, Hendricks J, Hughes H, Johns R, Kiedrowski B, Martz R, Mashnik S, McKinney G, Pelowitz D, Prael R, Sweezy J, Waters L, Wilcox T et Zukaitis T (2013). Features of MCNP6. *Dans* Caruge D, Calvin C, Diop C, Malvagi F et Trama J.-C, éditeurs : *Jt. Int. Conf. Supercomput. Nucl. Appl. Monte Carlo*, Les Ulis, France. EDP Sciences. (Cité page 71.)

Graebe M, Pedersen S. F, Borgwardt L, Hø jgaard L, Sillesen H et Kjaer A (2009). Molecular pathology in vulnerable carotid plaques : correlation with [18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 37:714–721. (Cité pages 62, 63, 64, 65 et 66.)

Grangeat P (2009). *Tomography*. (Cité page 39.)

Grogg K, Zhu X, Min C. H, Winey B, Bortfeld T, Paganetti H, Shih H et El Fakhri G (2013). Feasibility of using distal endpoints for in-room PET range verification of proton therapy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 60:3290–3297. (Cité page 78.)

Guérin B, Cho S, Chun S. Y, Zhu X, Alpert N. M, El Fakhri G, Reese T et Catana C (2011). Nonrigid PET motion compensation in the lower abdomen using simultaneous tagged-MRI and PET imaging. *Med. Phys.*, 38:3025–3038. (Cité page 78.)

Hamilton A. J, Huang S.-L, Warnick D, Rabbat M, Kane B, Nagaraj A, Klegerman M et McPherson D. D (2004). Intravascular ultrasound molecular imaging of atheroma components in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43:453–460. (Cité page 15.)

Hardoff R, Braegelmann F, Zanzonico P, Herr E. M, Lees R. S, Lees A. M, Dean R. T, Lister-James J et Borer J. S (1993). External imaging of atherosclerosis in rabbits using an 123I-labeled synthetic peptide fragment. *J. Clin. Pharmacol.*, 33:1039–1047. (Cité page 20.)

Hardoff R, Zanzonico P, Braegelmann F, Herr E. M, Lees R. S, Lees A. M, Dean R. T, Lister-James J et Borer J. S (1995). Localization of (99m)Tc-labeled ApoB synthetic peptide in arterial lesions of an experimental model of spontaneous atherosclerosis. *Am. J. Ther.*, 2:88–99. (Cité pages 17 et 20.)

Harrison R. L, Laymon C. M, Vannoy S. D et Lewellen T. K (2001). Validation of the spect features of a simulation system for emission tomography. *Dans Nuclear Science Symposium Conference Record, 2001 IEEE*, volume 3, pages 1363–1365. IEEE. (Cité page 71.)

Hartung D, Petrov A, Haider N, Fujimoto S, Blankenberg F. G, Fujimoto A, Virmani R, Kolodgie F. D, Strauss H. W et Narula J (2007). Radiolabeled monocyte chemotactic protein 1 for the detection of inflammation in experimental atherosclerosis. *J. Nucl. Med.*, 48:1816–1821. (Cité page 20.)

Hatt M, Maitre A. L, Wallach D, Fayad H et Visvikis D (2012). Comparison of different methods of incorporating respiratory motion for lung cancer tumor volume delineation on PET images : a simulation study. *Phys. Med. Biol.*, 57:7409–7430. (Cité page 78.)

He X, Links J. M et Frey E. C (2010). An investigation of the trade-off between the count level and image quality in myocardial perfusion SPECT using simulated images : the effects of statistical noise and object variability on defect detectability. *Phys. Med. Biol.*, 55:4949–4961. (Cité page 78.)

Hecht H. S (2010). Coronary artery calcium imaging. *Dans* Naghavi M, éditeur : *Asymptomatic atherosclerosis : pathophysiology, detection and treatment*, pages 279–284. Springer, New York. (Cité page 14.)

Hiatt W. R, Goldstone J, Smith S. C, McDermott M, Moneta G, Oka R, Newman A. B et Pearce W. H (2008). Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II : nomenclature for vascular diseases. *Circulation*, 118:2826–2829. (Cité page 7.)

Hoffman E. J, Huang S. C et Phelps M. E (1979). Quantitation in positron emission computed tomography : 1. Effect of object size. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 3:299–308. (Cité page 98.)

Honda Y et Fitzgerald P. J (2008). Frontiers in intravascular imaging technologies. *Circulation*, 117:2024–2037. (Cité page 12.)

Hope M. D et Hope T. A (2013). Functional and molecular imaging techniques in aortic aneurysm disease. *Curr. Opin. Cardiol.*, 28:609–618. (Cité page 51.)

Hua J, Dobrucki L. W, Sadeghi M. M, Zhang J, Bourke B. N, Cavaliere P, Song J, Chow C, Jahanshad N, van Royen N, Buschmann I, Madri J. A, Mendizabal M et Sinusas A. J (2005). Noninvasive imaging of angiogenesis with a 99mTc-labeled peptide targeted at alphavbeta3 integrin after murine hindlimb ischemia. *Circulation*, 111:3255–3260. (Cité page 20.)

Hubalewska-Dydejczyk A, Stompór T, Kalembkiewicz M, Krzanowski M, Mikolajczak R, Sowa-Staszczak A, Tabor-Ciepiela B, Karczmarczyk U, Kusnierz-Cabala B et Sulowicz W (2009). Identification of inflamed atherosclerotic plaque using 123 I-labeled interleukin-2 scintigraphy in high-risk peritoneal dialysis patients : a pilot study. *Perit. Dial. Int.*, 29:568–574. (Cité page 20.)

Hudson H. M et Larkin R. S (1994). Ordered subsets of projection data. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 13:601–609. (Cité page 43.)

Humphrey J. D et Holzapfel G. A (2012). Mechanics, mechanobiology, and modeling of human abdominal aorta and aneurysms. *J. Biomech.*, 45:805–814. (Cité pages 73 et 76.)

Hyafil F, Cornily J.-C, Rudd J. H. F, Machac J, Feldman L. J et Fayad Z. A (2009). Quantification of inflammation within rabbit atherosclerotic plaques using the macrophage-specific CT contrast agent N1177 : a comparison with 18F-FDG PET/CT and histology. *J. Nucl. Med.*, 50:959–965. (Cité page 16.)

Hyafil F, Feldman L, Le Guludec D et Fayad Z. A (2012). Evaluating efficacy of pharmaceutical interventions in atherosclerosis : role of magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Mt. Sinai J. Med.*, 79:689–704. (Cité page 15.)

Hyafil F, Klein I, Desilles J. P, Mazighi M, Le Guludec D et Amarenco P (2014). Rupture of nonstenotic carotid plaque as a cause of ischemic stroke evidenced by multimodality imaging. *Circulation*, 129:130–131. (Cité page 15.)

Ishino S, Mukai T, Kuge Y, Kume N, Ogawa M, Takai N, Kamihashi J, Shiomi M, Minami M, Kita T et Saji H (2008). Targeting of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) with 99mTc-labeled anti-LOX-1 antibody : potential agent for imaging of vulnerable plaque. *J. Nucl. Med.*, 49:1677–1685. (Cité page 20.)

Iuliano L, Signore A, Vallabajosula S, Colavita A. R, Camastra C, Ronga G, Alessandri C, Sbarigia E, Fiorani P et Violi F (1996). Preparation and biodistribution of 99m technetium labelled oxidized LDL in man. *Atherosclerosis*, 126:131–141. (Cité page 20.)

Izquierdo-Garcia D, Davies J. R, Graves M. J, Rudd J. H. F, Gillard J, Weissberg P. L, Fryer T. D et Warburton E. A (2009). Comparison of methods for magnetic resonance-guided [18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in human carotid arteries : reproducibility, partial volume correction, and correlation between methods. *Stroke*, 40:86–93. (Cité pages 58, 59, 62, 63, 64, 65, 66 et 98.)

Jaffer F. A, Libby P et Weissleder R (2006). Molecular and cellular imaging of atherosclerosis : emerging applications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47:1328–1338. (Cité pages 16 et 18.)

Jaffer F. A, Vinegoni C, John M. C, Aikawa E, Gold H. K, Finn A. V, Ntziachristos V, Libby P et Weissleder R (2008). Real-time catheter molecular sensing of Inflammation in proteolytically active atherosclerosis. *Circulation*, 118:1802–1809. (Cité page 16.)

Jan S, Benoit D, Becheva E, Carlier T, Cassol F, Descourt P, Frisson T, Grevillot L, Guigues L, Maigne L, Morel C, Perrot Y, Rehfeld N, Sarrut D, Schaart D. R, Stute S, Pietrzyk U, Visvikis D, Zahra N et Buvat I (2011). GATE V6 : a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 56:881–901. (Cité page 71.)

Jan S, Frisson T et Sarrut D (2013). Gate simulation of 12c hadrontherapy treatment combined with a pet imaging system for dose monitoring : a feasibility study. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 60:423–429. (Cité page 78.)

Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S et Assi K (2004). GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys. Med. Biol.*, 49:4543–4561. (Cité page 71.)

Jezovnik M. K, Zidar N, Lezaic L, Gersak B et Poredos P (2013). Identification of inflamed atherosclerotic lesions in vivo using PET-CT. *Inflammation*, 37:426–434. (Cité pages 62, 63, 64 et 65.)

Joly L, Djaballah W, Koehl G, Mandry D, Dolivet G, Marie P.-Y et Benetos A (2009). Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDG-PET/CT imaging, is associated with enhanced aortic stiffness in addition to concurrent calcification. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 36:979–985. (Cité pages 62, 63, 64, 65 et 66.)

Joshi N. V, Vesey A. T, Williams M. C, Shah A. S. V, Calvert P. A, Craighead F. H. M, Yeoh S. E, Wallace W, Salter D, Fletcher A. M, van Beek E. J. R, Flapan A. D, Uren N. G, Behan M. W. H, Cruden N. L. M, Mills N. L, Fox K. A. A, Rudd J. H. F, Dweck M. R et Newby D. E (2014). (18)F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques : a prospective clinical trial. *Lancet*, 6736:1–9. (Cité page 19.)

Karim R, Hodis H. N, Detrano R, Liu C.-R, Liu C.-H et Mack W. J (2008). Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *Am. J. Cardiol.*, 102:825–830. (Cité page 9.)

Kato K, Schober O, Ikeda M, Schäfers M, Ishigaki T, Kies P, Naganawa S et Stegger L (2009). Evaluation and comparison of 11C-choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 36: 1622–1628. (Cité pages 18 et 20.)

Kawrakow I (2000). Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. i. EGSnrc, the new EGS4 version. *Medical physics*, 27:485–498. (Cité page 71.)

Kietselaer B. L. J. H, Reutelingsperger C, Heidendal G, Daemen M. J. a. P, Mess W, Hofstra L et Narula J (2004). Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 350:1472–1473. (Cité pages 18 et 20.)

Kim T. N, Kim S, Yang S. J, Yoo H. J, Seo J. A, Kim S. G, Kim N. H, Baik S. H, Choi D. S et Choi K. M (2010). Vascular inflammation in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes : analysis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 3:142–148. (Cité pages 59, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Kinahan P. E et Rogers J (1989). Analytic 3D image reconstruction using all detected events. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 36:964–968. (Cité page 41.)

Kinahan P. E, Townsend D. W, Beyer T et Sashin D (1998). Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med. Phys.*, 25:2046–2053. (Cité page 39.)

Kircher M. F, Grimm J, Swirski F. K, Libby P, Gerszten R. E, Allport J. R et Weissleder R (2008). Noninvasive in vivo imaging of monocyte trafficking to atherosclerotic lesions. *Circulation*, 117:388–395. (Cité pages 18 et 20.)

Kooi M. E, Cappendijk V. C, Cleutjens K. B. J. M, Kessels A. G. H, Kitslaar P. J. E. H. M, Borgers M, Frederik P. M, Daemen M. J. A. P et van Engelshoven J. M. A (2003). Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation*, 107:2453–2458. (Cité page 16.)

Kotasidis F. A, Matthews J. C, Angelis G. I, Noonan P. J, Jackson A, Price P, Lionheart W. R et Reader A. J (2011). Single scan parameterization of space-variant point spread functions in image space via a printed array : the impact for two PET/CT scanners. *Phys. Med. Biol.*, 56:2917–2942. (Cité page 106.)

Kunte H, Rückert R.-i, Schmidt C, Harms L, Kasper A.-s, Hellweg R, Grigoryev M, Fischer T et Kronenberg G (2013). Case report detection of unstable carotid plaque by tissue doppler imaging and contrast-enhanced ultrasound in a patient with recurrent amaurosis fugax. *Case Rep. Vasc. Med.*, 2013:3–6. (Cité page 14.)

Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, Evans A, Ferrario M et Tuomilehto J (2000). Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 355:675–687. (Cité page 5.)

Kwee R. M, Teule G. J. J, van Oostenbrugge R. J, Mess W. H, Prins M. H, van der Geest R. J, Ter Berg J. W. M, Franke C. L, Korten A. G. G. C, Meems B. J, Hofman P. a. M, van Engelshoven J. M. a, Wildberger J. E et Kooi M. E (2009). Multimodality imaging of carotid artery plaques : 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Stroke*, 40:3718–3724. (Cité pages 59, 62, 63, 64 et 65.)

Kwee R. M, Truijman M. T. B, Mess W. H, Teule G. J. J, ter Berg J. W. M, Franke C. L, Korten A. G. G. C, Meems B. J, Prins M. H, van Engelshoven J. M. a, Wildberger J. E, van Oostenbrugge R. J et Kooi M. E (2011). Potential of integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/CT in identifying vulnerable carotid plaques. *Am. J. Neuroradiol.*, 32:950–954. (Cité pages 18, 59, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Laitinen I, Saraste A, Weidl E, Poethko T, Weber A. W, Nekolla S. G, Leppänen P, Ylä-Herttuala S, Hölzlwimmer G, Walch A, Esposito I, Wester H.-J, Knuuti J et Schwaiger M (2009). Evaluation of alphavbeta3 integrin-targeted positron emission tomography tracer 18F-galacto-RGD for imaging of vascular inflammation in atherosclerotic mice. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2:331–338. (Cité pages 19 et 20.)

Lamare F, Turzo A, Bizais Y, Le Rest C. C et Visvikis D (2006). Validation of a Monte Carlo simulation of the Philips Allegro/GEMINI PET systems using GATE. *Phys. Med. Biol.*, 51:943–962. (Cité page 89.)

Langer F, Haubner R, Pichler B. J et Gawaz M (2009). Radionuclide imaging - A molecular key to the atherosclerotic plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52:1–12. (Cité pages 17 et 20.)

Le Maitre A, Segars W. P, Marache S, Reilhac A, Hatt M, Tomei S, Lartizien C et Visvikis D (2009). Incorporating patient-specific variability in the simulation of realistic whole-Body 18F-FDG distributions for oncology applications. *Proc. IEEE*, 97:2026–2038. (Cité page 78.)

Lee J. I, Ko J. K, Choi B. K et Choi C. H (2012). In-stent stenosis of stent-assisted coil embolization of the supraclinoid internal carotid artery aneurysm. *J. Korean Neurosurg. Soc.*, 51:370–373. (Cité page 13.)

Lee S. J, On Y. K, Lee E. J, Choi J. Y, Kim B.-T et Lee K.-H (2008). Reversal of vascular 18F-FDG uptake with plasma high-density lipoprotein elevation by atherogenic risk reduction. *J. Nucl. Med.*, 49:1277–1282. (Cité pages 58, 59, 62, 63, 64 et 66.)

Lee W.-S, Kim S.-W, Hong S.-A, Lee T.-J, Park E.-S, Kim H.-J, Lee K. J, Kim T. H, Kim C. J et Ryu W. S (2009). Atherosclerotic progression attenuates the expression of Nogo-B in autopsied coronary artery : pathology and virtual histology intravascular ultrasound analysis. *J. Korean Med. Sci.*, 24:596–604. (Cité page 13.)

Lees A. M, Lees R. S, Schoen F. J, Isaacsohn J. L, Fischman A. J, McKusick K. A et Strauss H. W (1988). Imaging human atherosclerosis with 99mTc-labeled low density lipoproteins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 8:461–470. (Cité page 20.)

Lees R. S, Lees A. M et Strauss H. W (1983). External imaging of human atherosclerosis. *J. Nucl. Med.*, 24:154–156. (Cité pages 17 et 20.)

Levin C. S (2004). Basic physics of radioisotope imaging. *Dans* Wernick M. N et Aarsvold J. N, éditeurs : *Emission tomography : the fundamentals of PET and SPECT*, chapitre 4, pages 53–88. Elsevier Academic Press, San Diego. (Cité pages 29 et 30.)

Li X, Segars W. P et Samei E (2014). The impact on CT dose of the variability in tube current modulation technology : a theoretical investigation. *Phys. Med. Biol.*, 59:4525–4548. (Cité page 71.)

Libby P, Ridker P. M et Hansson G. K (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473:317–325. (Cité pages 9 et 72.)

Little W. C, Constantinescu M, Applegate R. J, Kutcher M. A, Burrows M. T, Kahl F. R et Santamore W. P (1988). Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease ? *Circulation*, 78:1157–1166. (Cité page 15.)

Ljungberg M, Strand S et King M (2012). *Monte Carlo calculations in nuclear medicine, second edition : Applications in Diagnostic Imaging*. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering. Taylor & Francis. (Cité page 70.)

Ljungberg M et Strand S. E (1989). A Monte Carlo program for the simulation of scintillation camera characteristics. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 29:257–272. (Cité page 71.)

MacNeill B. D, Lowe H. C, Takano M, Fuster V et Jang I.-K (2003). Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque : current status. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23:1333–1342. (Cité page 13.)

Madjid M, Willerson J. T et Casscells S. W (2006). Intracoronary thermography for detection of high-risk vulnerable plaques. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47:C80–C85. (Cité page 15.)

Maisey M, Bailey D, Karp J. S, Surti S, Defrise M, Kinahan P. E, Michel C, Meikle S. R, Badawi R. D, Carson R. E, J H. D, Hill D. L, Hallpike L, Townsend D. W, Beyer T, Mason N. S, Mathis C, Antoni G, Lanstrom B, McQuade P, McCarthy D. W, Welch M. J, Towson J. E, Shreve P. D, Cook G. J, Cronin B. F, Scott A, Eckelman W. C, De A et Gambhir S. S (2005). *Positron emission tomography : basic science and clinical practice*. Springer-Verlag, London. (Cité page 26.)

Manca G, Parenti G, Bellina R, Boni G, Grosso M, Bernini W, Palombo C, Paterni M, Pelosi G, Lanza M, Mazzuca N, Bianchi R et De Caterina R (2001). 111In platelet scintigraphy for the noninvasive detection of carotid plaque thrombosis. *Stroke*, 32:719–727. (Cité page 20.)

Marnane M, Merwick A, Sheehan O. C, Hannon N, Foran P, Grant T, Dolan E, Moroney J, Murphy S, O'Rourke K, O'Malley K, O'Donohoe M, McDonnell C, Noone I, Barry M, Crowe M, Kavanagh E, O'Connell M et Kelly P. J (2012). Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann. Neurol.*, 71:709–718. (Cité pages 18, 19, 62, 63, 64, 65, 66 et 124.)

Mateo J, Izquierdo-Garcia D, Badimon J. J, Fayad Z. A et Fuster V (2014). Noninvasive assessment of hypoxia in rabbit advanced atherosclerosis using 18F-fluoromisonidazole PET imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 7:312–320. (Cité page 20.)

Matter C. M, Stuber M et Nahrendorf M (2009). Imaging of the unstable plaque : how far have we got ? *Eur. Heart J.*, 30:2566–2574. (Cité pages 12, 14, 15 et 16.)

Matter C. M, Wyss M. T, Meier P, Späth N, von Lukowicz T, Lohmann C, Weber B, Ramirez de Molina A, Lacal J. C, Ametamey S. M, von Schulthess G. K, Lüscher T. F, Kaufmann P. A et Buck A (2006). 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26:584–589. (Cité page 20.)

Mauriello A, Servadei F, Zoccai G. B, Giacobbi E, Anemona L, Bonanno E et Casella S (2013). Coronary calcification identifies the vulnerable patient rather than the vulnerable Plaque. *Atherosclerosis*, 229:124–129. (Cité page 14.)

Meding J, Dinkelborg L. M, Grieshaber M. K et Semmler W (2002). Targeting of endothelin receptors for molecular imaging of atherosclerosis in rabbits. *J. Nucl. Med.*, 43:400–405. (Cité page 20.)

Meikle S. R et Badawi R. D (2005). Quantitative techniques in PET. *Dans* Bailey D, Townsend D, Valk P et Maisey M, éditeurs : *Positron emission tomography : basic science and clinical practice*, chapitre 5, pages 93–126. Springer-Verlag, London. (Cité pages 45 et 89.)

Menezes L. J, Kayani I, Ben-Haim S, Hutton B, Ell P. J et Groves A. M (2010). What is the natural history of 18F-FDG uptake in arterial atheroma on PET/CT ? Implications for imaging the vulnerable plaque. *Atherosclerosis*, 211:136–140. (Cité pages 56, 62, 63, 64 et 65.)

Menezes L. J, Kotze C. W, Agu O, Richards T, Brookes J, Goh V. J, Rodriguez-Justo M, Endozo R, Harvey R, Yusuf S. W, Ell P. J et Groves A. M (2011). Investigating vulnerable atheroma using combined (18)F-FDG PET/CT angiography of carotid plaque with immunohistochemical validation. *J. Nucl. Med.*, 52:1698–1703. (Cité pages 62, 63, 64 et 65.)

Menezes L. J, Kotze C. W, Hutton B. F, Endozo R, Dickson J. C, Cullum I, Yusuf S. W, Ell P. J et Groves A. M (2009). Vascular inflammation imaging with 18F-FDG PET/CT : when to image ? *J. Nucl. Med.*, 50:854–857. (Cité pages 51, 72 et 99.)

Michel C, Sibomanal M, Boll A, Bernard X, Lonneux M, Defrise M et Comtat C (1998). Preserving Poisson characteristics of PET data with weighted OSEM reconstruction. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, 2:1323–1329. (Cité page 46.)

Michel J.-B, Thaunat O, Houard X, Meilhac O, Caligiuri G et Nicoletti A (2007). Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:1259–1268. (Cité pages 73, 74, 75, 77 et 78.)

Mintz G. S, Nissen S. E, Anderson W. D, Bailey S. R, Abrams J et Tracy C. M (2001). American college of cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37:1478–1492. (Cité page 13.)

Missimer J, Madi Z, Honer M, Keller C, Schubiger A et Ametamey S. M (2004). Performance evaluation of the 16-module quad-HIDAC small animal PET camera. *Phys. Med. Biol.*, 49: 2069–2081. (Cité page 32.)

Mitev K, Kirov A, Madzhunkov Y, Gerganov G et Kawrakow I (2009). Study of the influence of photon energy cuts on the PET simulation results. *Dans IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, pages 2873–2876. (Cité page 88.)

Mizoguchi M, Tahara N, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Oba T, Mawatari K, Yasukawa H, Kaida H, Ishibashi M, Hayabuchi N, Harada H, Ikeda H, Yamagishi S.-I et Imaizumi T (2011). Pioglitazone attenuates atherosclerotic plaque inflammation in patients with impaired glucose tolerance or diabetes a prospective, randomized, comparator-controlled study using serial FDG PET/CT imaging study of carotid artery and ascending aorta. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*, 4:1110–1118. (Cité pages 62, 63, 64 et 66.)

Moore S. C, Sothekal S, Park M.-A, McQuaid S. J, Kijewski M. F et Müller S. P (2012). Improved regional activity quantitation in nuclear medicine using a new approach to correct for tissue partial volume and spillover effects. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 31:405–416. (Cité page 97.)

Moreno P. R (2002). Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta : implications for plaque vulnerability. *Circulation*, 105:2504–2511. (Cité page 77.)

Müller-Gärtner H. W, Links J. M, Prince J. L, Bryan R. N, McVeigh E, Leal J. P, Davatzikos C et Frost J. J (1992). Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography : MRI-based correction for partial volume effects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 12:571–583. (Cité page 98.)

Naghavi M (2010). Preventive cardiology : the SHAPE of the future. *Dans* Naghavi M, éditeur : *Asymptomatic atherosclerosis : pathophysiology, detection and treatment*, pages 1–12. Springer, New York. (Cité page 9.)

Naghavi M et Falk E (2010). From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Dans* Naghavi M, éditeur : *Asymptomatic atherosclerosis : pathophysiology, detection and treatment*, pages 13–38. Springer, New York. (Cité page 8.)

Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells S. W, Litovsky S, Rumberger J, Badimon J. J, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone P. H, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald P. J, Siscovick D. S, de Korte C. L, Aikawa M, Juhani Airaksinen K. E, Assmann G, Becker C. R, Chesebro J. H, Farb A, Galis Z. S, Jackson C, Jang I.-K, Koenig W, Lodder R. A, March K, Demirovic J, Navab M, Priori S. G, Rekhter M. D, Bahr R, Grundy S. M, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C. M, Insull W, Schwartz R. S, Vogel R, Serruys P. W, Hansson G. K, Faxon D. P, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller J. E, Virmani R, Ridker P. M, Zipes D. P, Shah P. K et Willerson J. T (2003). From vulnerable plaque to vulnerable patient : a call for new definitions and risk assessment strategies : Part I. *Circulation*, 108:1664–72. (Cité page 8.)

Nahrendorf M, Jaffer F. A, Kelly K. A, Sosnovik D. E, Aikawa E, Libby P et Weissleder R (2006). Noninvasive vascular cell adhesion molecule-1 imaging identifies inflammatory activation of cells in atherosclerosis. *Circulation*, 114:1504–1511. (Cité page 16.)

Nahrendorf M, Keliher E, Panizzi P, Zhang H, Hembrador S, Figueiredo J.-L, Aikawa E, Kelly K, Libby P et Weissleder R (2009). 18F-4V for PET-CT imaging of VCAM-1 expression in atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*, 2:1213–1222. (Cité page 20.)

Nahrendorf M, Waterman P, Thurber G, Rajopadhye M, Panizzi P, Marinelli B, Pittet M. J, Swirski F. K et Weissleder R (2010). Hybrid in vivo FMT-CT imaging of protease activity in atherosclerosis with customized nanosensors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 29: 1444–1451. (Cité page 16.)

Nahrendorf M, Zhang H, Hembrador S, Panizzi P, Sosnovik D. E, Aikawa E, Libby P, Swirski F. K et Weissleder R (2008). Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis. *Circulation*, 117:379–387. (Cité pages 18 et 20.)

Nakamura I, Hasegawa K, Wada Y, Hirase T, Node K et Watanabe Y (2013). Detection of early stage atherosclerotic plaques using PET and CT fusion imaging targeting P-selectin in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 433:47–51. (Cité page 20.)

National Electrical Manufacturers Association (2001). Performance measurements of positron emission tomographs. *Dans* Association N. E. M, éditeur : *NEMA NU-2-2001*. NEMA Standards Publications, Rosslyn, VA. (Cité pages 56, 79 et 108.)

Nigro P, Satoh K, O'Dell M. R, Soe N. N, Cui Z, Mohan A, Abe J.-i, Alexis J. D, Sparks J. D et Berk B. C (2011). Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 208:53–66. (Cité page 8.)

Noh T. S, Moon S.-H, Cho Y. S, Hong S. P, Lee E. J, Choi J. Y, Kim B.-T et Lee K.-H (2013). Relation of carotid artery 18F-FDG uptake to C-reactive protein and Framingham risk score in a large cohort of asymptomatic adults. *J. Nucl. Med.*, 54:2070–2076. (Cité pages 59, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, Kudomi N, Shiomi M, Magata Y, Iida H et Saji H (2004). (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques : immunohistochemical and PET imaging study. *J. Nucl. Med.*, 45:1245–1250. (Cité page 72.)

Ohshima S, Petrov A, Fujimoto S, Zhou J, Azure M, Edwards D. S, Murohara T, Narula N, Tsimikas S et Narula J (2009). Molecular imaging of matrix metalloproteinase expression in atherosclerotic plaques of mice deficient in apolipoprotein e or low-density-lipoprotein receptor. *J. Nucl. Med.*, 50:612–617. (Cité page 20.)

Ohtsuki K, Hayase M, Akashi K, Kopiwoda S et Strauss H. W (2001). Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions : an autoradiographic Study. *Circulation*, 104:203–208. (Cité page 20.)

Okane K, Ibaraki M, Toyoshima H, Sugawara S, Takahashi K, Miura S, Shimosegawa E, Satomi J, Kitamura K et Satoh T (2006). 18F-FDG accumulation in atherosclerosis : use of CT and MR co-registration of thoracic and carotid arteries. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 33:589–594. (Cité pages 60, 62, 63, 64 et 65.)

Olin J. W, Kaufman J. A, Bluemke D. A, Bonow R. O, Gerhard M. D, Jaff M. R, Rubin G. D et Hall W (2004). Atherosclerotic vascular disease conference : writing group IV : imaging. *Circulation*, 109:2626–2633. (Cité page 14.)

Orbay H, Hong H, Zhang Y et Cai W (2013). Positron emission tomography imaging of atherosclerosis. *Theranostics*, 3:894–902. (Cité pages 17 et 51.)

Paeng J. C, Lee Y. S, Lee J. S, Jeong J. M, Kim K. B, Chung J. K et Lee D. S (2013). Feasibility and kinetic characteristics of (68)Ga-NOTA-RGD PET for in vivo atherosclerosis imaging. *Ann. Nucl. Med.*, 27:847–854. (Cité page 20.)

Panin V. Y, Kehren F, Michel C et Casey M (2006). Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 25:907–921. (Cité pages 47 et 106.)

Papadimitroulas P, Loudos G, Le Maitre A, Hatt M, Tixier F, Efthimiou N, Nikiforidis G. C, Visvikis D et Kagadis G. C (2013). Investigation of realistic PET simulations incorporating tumor patient's specificity using anthropomorphic models : creation of an oncology database. *Med. Phys.*, 40:1–13. (Cité page 78.)

Park J.-H, Sohn I.-S, Jin E.-S, Cho J.-M, Kim C.-J et Lee Y. K (2011). Heavy coronary calcium mimicking in-stent restenosis. *Korean Circ. J.*, 41:421. (Cité page 14.)

Pasternak R. C, Criqui M. H, Benjamin E. J, Fowkes F. G. R, Isselbacher E. M, McCullough P. A, Wolf P. A et Zheng Z.-J (2004). Atherosclerotic vascular disease conference : writing group I : epidemiology. *Circulation*, 109:2605–2612. (Cité pages 8, 13 et 73.)

Paulmier B, Duet M, Khayat R, Pierquet-Ghazzar N, Laissy J.-P, Maunoury C, Hugonnet F, Sauvaget E, Trinquart L et Faraggi M (2008). Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J. Nucl. Cardiol.*, 15:209–217. (Cité pages 56, 58, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Pépin A, Stute S, Jan S et Comtat C (2011). Normalization of Monte Carlo PET data using GATE. *Dans IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, pages 4196–4200. (Cité page 89.)

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvänne M, Scholte Op Reimer W. J. M, Vrints C, Wood D, Zamorano J. L, Zannad F, Cooney M. T, Bax J. J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu B. A, Sechtem U, Sirnes P. A, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Aboyans V, Ezquerra E. A, Baigent

C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener H.-C, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen M. L, Mancia G, Manolis A. J, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope L. M, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O et Wolpert C (2012). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.*, 33:1635–1701. (Cité page 9.)

Peters S. A. E, Dogan S, Meijer R, Palmer M. K, Grobbee D. E, Crouse J. R, O'Leary D. H, Evans G. W, Raichlen J. S et Bots M. L (2011). The use of plaque score measurements to assess changes in atherosclerotic plaque burden induced by lipid-lowering therapy over time : the METEOR study. *J. Atheroscler. Thromb.*, 18:784–795. (Cité page 9.)

Petibon Y, El Fakhri G, Nezafat R, Johnson N, Brady T et Ouyang J (2014). Towards coronary plaque imaging using simultaneous PET-MR : a simulation study. *Phys. Med. Biol.*, 59:1203–1222. (Cité pages 72, 76, 91, 92 et 124.)

Pietzsch J, Bergmann R, Wuest F, Pawelke B, Hultsch C et van den Hoff J (2005). Catabolism of native and oxidized low density lipoproteins : in vivo insights from small animal positron emission tomography studies. *Amino Acids*, 29:389–404. (Cité pages 17 et 20.)

Pinilla I, Rodríguez-Vigil B et Gómez-León N (2008). Integrated FDG PET/CT : utility and applications in clinical oncology. *Clin. Med. Oncol.*, 2:181–198. (Cité page 25.)

Pirich C et Sinzinger H (1995). Evidence for lipid regression in humans in vivo performed by 123iodine-low-density lipoprotein scintiscanning. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 748:613–621. (Cité page 20.)

Pugliese F, Gaemperli O, Kinderlerer A. R, Lamare F, Shalhoub J, Davies A. H, Rimoldi O. E, Mason J. C et Camici P. G (2010). Imaging of vascular inflammation with [11C]-PK11195 and positron emission tomography/computed tomography angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56:653–661. (Cité pages 18 et 20.)

Qi J, Leahy R. M, Cherry S. R, Chatziioannou A et Farquhar T. H (1998). High-resolution 3D Bayesian image reconstruction using the microPET small-animal scanner. *Phys. Med. Biol.*, 43:1001–1013. (Cité page 105.)

Rahmim A, Qi J et Sossi V (2013). Resolution modeling in PET imaging : theory, practice, benefits, and pitfalls. *Med. Phys.*, 40:064301–064315. (Cité pages 47, 98, 105 et 106.)

Rahmim A, Tang J, Lodge M. A, Lashkari S, Ay M. R, Lautamäki R, Tsui B. M. W et Bengel F. M (2008). Analytic system matrix resolution modeling in PET : an application to Rb-82 cardiac imaging. *Phys. Med. Biol.*, 53:5947–5965. (Cité pages 47 et 106.)

Razavian M, Tavakoli S, Zhang J, Nie L, Dobrucki L. W, Sinusas A. J, Azure M, Robinson S et Sadeghi M. M (2011). Atherosclerosis plaque heterogeneity and response to therapy detected by in vivo molecular imaging of matrix metalloproteinase activation. *J. Nucl. Med.*, 52:1795–1802. (Cité page 20.)

Reader A. J, Julyan P. J, Williams H, Hastings D. L et Zweit J (2003). EM algorithm system modeling by image-space techniques for PET reconstruction. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 50:1392–1397. (Cité page 106.)

Reader A. J et Zaidi H (2007). Advances in PET image reconstruction. *PET Clin.*, 2:173–190. (Cité page 98.)

Richardson W. H (1972). Bayesian-based iterative method of image restoration. *J. Opt. Soc. Am.*, 62:55–59. (Cité page 98.)

Riou L. M, Broisat A, Dimastromatteo J, Pons G, Ghezzi C, Inserm U, Joseph U et Grenoble F (2009). Pre-clinical and clinical evaluation of nuclear tracers for the molecular imaging of vulnerable atherosclerosis : an overview. *Curr. Med. Chem.*, 16:1499–1511. (Cité pages 16 et 17.)

Ripa R. S, Knudsen A, Hag A. M. F, Lebech A.-m, Loft A et Sune H (2013). Feasibility of simultaneous PET / MR of the carotid artery : first clinical experience and comparison to PET / CT. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 3:361–371. (Cité pages 55, 56, 59, 62, 63, 64 et 65.)

Roeters J. E, Lennep V, Westerveld H. T, Erkelens D. W et Van E. E (2002). Risk factors for coronary heart disease : implications of gender. *Cardiovasc. Res.*, 53:538–549. (Cité page 9.)

Rogers I. S, Nasir K, Figueroa A. L, Cury R. C, Hoffmann U, Vermylen D. A, Brady T. J et Tawakol A (2010). Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries : comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*, 3:388–397. (Cité pages 56, 62, 63, 64 et 66.)

Rominger A, Saam T, Vogl E, Ubleis C, la Fougère C, Förster S, Haug A, Cumming P, Reiser M. F, Nikolaou K, Bartenstein P et Hacker M (2010). In vivo imaging of macrophage activity in the coronary arteries using 68Ga-DOTATATE PET/CT : correlation with coronary calcium burden and risk factors. *J. Nucl. Med.*, 51:193–197. (Cité pages 18 et 20.)

Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran C. C, Schmidt M, Foerster S, Nikolaou K, Reiser M. F, Bartenstein P et Hacker M (2009). 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J. Nucl. Med.*, 50:1611–1620. (Cité pages 18, 19, 62, 63, 64, 65 et 124.)

Rosen J. M, Butler S. P, Meinken G. E, Wang T. S, Ramakrishnan R, Srivastava S. C, Alderson P. O et Ginsberg H. N (1990). Indium-111-labeled LDL : a potential agent for imaging atherosclerotic disease and lipoprotein biodistribution. *J. Nucl. Med.*, 31:343–350. (Cité page 20.)

Rousset O, Ma Y et Evans A. C (1998). Correction for partial volume effects in PET : principle and validation. *J. Nucl. Med.*, 39:904–911. (Cité pages 59 et 98.)

Rousset O, Rahmim A, Alavi A et Zaidi H (2007). Partial volume correction strategies in PET. *PET Clin.*, 2:235–249. (Cité page 51.)

Rouzet F, Bachelet-Violette L, Alsac J.-M, Suzuki M, Meulemans A, Louedec L, Petiet A, Jandrot-Perrus M, Chaubet F, Michel J.-B, Le Guludec D et Letourneur D (2011). Radiolabeled fucoidan as a p-selectin targeting agent for in vivo imaging of platelet-rich thrombus and endothelial activation. *J. Nucl. Med.*, 52:1433–1440. (Cité pages 19 et 20.)

Rudd J. H. F, Fayad Z. A, Machac J, Weissberg P. L, Davies J. R, Warburton E. A, Tawakol A. A, Strauss H. W et Fuster V (2007a). Response to 'Laurberg JM, Olsen AK, Hansen SB, et al. Imaging of vulnerable atherosclerotic plaques with FDG-microPET : no FDG accumulation' [Atherosclerosis 2006]. *Atherosclerosis*, 192:453–454. (Cité page 72.)

Rudd J. H. F, Hyafil F et Fayad Z. A (2009a). Inflammation Imaging in Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 29:1009–1016. (Cité page 51.)

Rudd J. H. F, Myers K. S, Bansilal S, Machac J, Pinto C. A, Tong C, Rafique A, Hargeaves R, Farkouh M, Fuster V et Fayad Z. A (2008). Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET : carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J. Nucl. Med.*, 49:871–878. (Cité pages 58, 62, 63, 64, 65, 66 et 72.)

Rudd J. H. F, Myers K. S, Bansilal S, Machac J, Rafique A, Farkouh M, Fuster V et Fayad Z. A (2007b). (18)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible : implications for atherosclerosis therapy trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50:892–896. (Cité pages 62, 63, 64, 66 et 99.)

Rudd J. H. F, Myers K. S, Bansilal S, Machac J, Woodward M, Fuster V, Farkouh M. E et Fayad Z. A (2009b). The Relationships between regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers : a prospective FDG PET/CT imaging study. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2:107–115. (Cité pages 62, 63, 64 et 66.)

Rudd J. H. F, Warburton E. A, Fryer T. D, Jones H. A, Clark J. C, Antoun N, Johnström P, Davenport A. P, Kirkpatrick P. J, Arch B. N, Pickard J. D et Weissberg P. L (2002). Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 105:2708–2711. (Cité pages 17, 18, 20, 58, 59, 62, 63, 64 et 66.)

Sadeghi M. M, Glover D. K, Lanza G. M, Fayad Z. A et Johnson L. L (2010). Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque. *J. Nucl. Med.*, 51 Suppl 1:51S–65S. (Cité pages 9, 14 et 17.)

Sadeghi M. M, Krassilnikova S, Zhang J, Gharaei A. a, Fassaei H. R, Esmailzadeh L, Kooshkabadi A, Edwards S, Yalamanchili P, Harris T. D, Sinusas A. J, Zaret B. L et Bender J. R (2004). Detection of injury-induced vascular remodeling by targeting activated alphavbeta3 integrin in vivo. *Circulation*, 110:84–90. (Cité page 20.)

Salvat F, Fernández-Varea J et Sempau J (2006). *PENELOPE-2006 : A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport*. Numéro 6416. (Cité page 71.)

Sanz J et Fayad Z. A (2008). Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature*, 451:953–957. (Cité pages 14 et 16.)

Sarda-Mantel L, Coutard M, Rouzet F, Raguin O, Vrigneaud J. M, Hervatin F, Martet G, Touat Z, Merlet P, Le Guludec D et Michel J. B (2006). 99mTc-annexin-V functional imaging of luminal thrombus activity in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26:2153–2159. (Cité page 18.)

Schaar J. A, Muller J. E, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys P. W, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno P. R, Maseri A et van der Steen A. F. W (2004). Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur. Heart J.*, 25:1077–1082. (Cité page 7.)

Schäfers M, Riemann B, Kopka K, Breyholz H.-J, Wagner S, Schäfers K. P, Law M. P, Schober O et Levkau B (2004). Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall in vivo. *Circulation*, 109:2554–2559. (Cité page 20.)

Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, Preibisch S, Rueden C, Saalfeld S, Schmid B, Tinevez J. Y, White D. J, Hartenstein V, Eliceiri K, Tomancak P et Cardona A (2012). Fiji : an open-source platform for biological-image analysis. *Nat. Methods*, 9:676–682. (Cité page 74.)

Schulze-Bauer C. A. J, Regitnig P et Holzapfel G. A (2002). Mechanics of the human femoral adventitia including the high-pressure response. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 282:H2427–H2440. (Cité page 73.)

Segars W. P, Sturgeon G, Mendonca S, Grimes J et Tsui B. M. W (2010). 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. *Med. Phys.*, 37:4902–4915. (Cité page 71.)

Segars W. P et Tsui B. M. W (2009). MCAT to XCAT : The evolution of 4-D computerized phantoms for imaging research. *Proc. IEEE*, 97:1954–1968. (Cité page 70.)

Seifert S, van der Lei G, van Dam H. T et Schaart D. R (2013). First characterization of a digital SiPM based time-of-flight PET detector with 1 mm spatial resolution. *Phys. Med. Biol.*, 58:3061–3074. (Cité page 32.)

Shaw P. X, Horkko S, Tsimikas S, Chang M.-K, Palinski W, Silverman G. J, Chen P. P et Witztum J. L (2001). Human-derived anti-oxidized LDL autoantibody blocks uptake of oxidized LDL by macrophages and localizes to atherosclerotic lesions in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21:1333–1339. (Cité page 20.)

Shepp L. A et Logan B. F (1974). The Fourier reconstruction of a head section. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 21:21–43. (Cité pages 70 et 71.)

Shepp L. A et Vardi Y (1982). Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 1:113–122. (Cité pages 42 et 98.)

Shiga T, Morimoto Y, Kubo N, Katoh N, Katoh C, Takeuchi W, Usui R, Hirata K, Kojima S, Umegaki K, Shirato H et Tamaki N (2009). A new PET scanner with semiconductor detectors enables better identification of intratumoral inhomogeneity. *J. Nucl. Med.*, 50:148–155. (Cité page 32.)

Siddon R. L (1985). Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Med. Phys.*, 12:252–255. (Cité pages 43 et 90.)

Silvera S, el Aidi H, Rudd J. H. F, Mani V, Yang L, Farkouh M, Fuster V et Fayad Z. A (2009). Multimodality imaging of atherosclerotic plaque activity and composition using FDG-PET/CT and MRI in carotid and femoral arteries. *Atherosclerosis*, 207:139–143. (Cité pages 59, 62, 63, 64 et 66.)

Simionescu M et Sima A. V (2012). *Inflammation and atherosclerosis*. Springer, Vienna. (Cité pages 8 et 78.)

Sommer G (2008). *Mechanical properties of healthy and diseased human arteries*. Thèse de doctorat, Graz University of Technology. (Cité pages 73 et 76.)

Soret M, Bacharach S. L et Buvat I (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J. Nucl. Med.*, 48:932–945. (Cité page 51.)

Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, Stefanadi E et Toutouzas P (1999). Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo : a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation*, 99:1965–1971. (Cité page 15.)

Stute S (2010). *Modélisation avancée en simulations Monte Carlo de tomographie par émission de positons pour l'amélioration de la reconstruction et de la quantification*. Thèse de doctorat, Paris Sud. (Cité pages 88 et 89.)

Sureau F. C, Reader A. J, Comtat C, Leroy C, Ribeiro M.-J, Buvat I et Trébossen R (2008). Impact of image-space resolution modeling for studies with the high-resolution research tomograph. *J. Nucl. Med.*, 49:1000–1008. (Cité page 80.)

Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N et Imaizumi T (2006). Simvastatin attenuates plaque inflammation : evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48:1825–1831. (Cité pages 59, 62, 63, 64 et 65.)

Tahara N, Kai H, Nakaura H, Mizoguchi M, Ishibashi M, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N et Imaizumi T (2007a). The prevalence of inflammation in carotid atherosclerosis : analysis with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Eur. Heart J.*, 28:2243–2248. (Cité pages 58, 59, 62, 63, 64 et 66.)

Tahara N, Kai H, Yamagishi S.-i, Mizoguchi M, Nakaura H, Ishibashi M, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N et Imaizumi T (2007b). Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49:1533–1539. (Cité pages 59, 62, 63, 64 et 65.)

Tarkin J. M, Joshi F. R et Rudd J. H. F (2014). PET imaging of inflammation in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 11:443–457. (Cité pages 10, 17 et 18.)

Taschereau R et Chatziioannou A (2010). Compressed voxels for high-resolution phantom simulations. *Mol. Imaging Biol.*, 10:40–47. (Cité page 88.)

Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y et Wahl R. L (2003). Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT : possible findings for active atherosclerosis. *Radiology*, 229:831–837. (Cité pages 56, 58, 62, 63, 64 et 66.)

Tawakol A, Fayad Z. A, Mogg R, Alon A, Klimas M. T, Dansky H, Subramanian S. S, Abdelbaky A, Rudd J. H. F, Farkouh M. E, Nunes I. O, Beals C. R et Shankar S. S (2013). Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation : results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62:909–917. (Cité pages 58, 59, 62, 63, 64 et 66.)

Tawakol A, Migrino R. Q, Bashian G. G, Bedri S, Vermylen D, Cury R. C, Yates D, LaMuraglia G. M, Furie K, Houser S, Gewirtz H, Muller J. E, Brady T. J et Fischman A. J (2006). In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48:1818–1824. (Cité pages 59, 62, 63, 64 et 66.)

te Boekhorst B. C. M, Cramer M. J, Pasterkamp G, van Echteld C. J. A et Doevendans P. A. F. M (2010). Recent developments and new perspectives on imaging of atherosclerotic plaque : role of anatomical, cellular and molecular MRI Part I and II. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 26:433–457. (Cité page 12.)

Tearney G. J, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra H. G, Bouma B, Bruining N, Cho J.-m, Chowdhary S, Costa M. A, Silva R. D, Dijkstra J, Mario C. D, Dudeck D, Falk E, Feldman M. D, Fitzgerald P, Garcia H, Gonzalo N, Granada J. F, Guagliumi G, Holm N. R, Chi C, Lam S, Lamouche G, Lee D. P, Leon M. B, Maehara A, Manfrini O, Mintz G. S, Mizuno K, Pietrasik A, Prati F, Räber L, Radu M. D, Serruys P. W. J. C, Shimada K, Shinke T et Shite J (2012). Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 59:1058–1072. (Cité pages 13 et 73.)

Tohka J et Reilhac A (2008). Deconvolution-based partial volume correction in Raclopride-PET and Monte Carlo comparison to MR-based method. *Neuroimage*, 39:1570–1584. (Cité page 78.)

Tomeï S, Reilhac A, Visvikis D, Boussion N, Odet C, Giammarile F et Lartizien C (2010). OncoPET _ DB : a freely distributed database of realistic simulated whole body 18F-FDG PET images for oncology. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 57:246–255. (Cité page 78.)

Torzewski M, Shaw P. X, Han K.-R, Shortal B, Lackner K. J, Witztum J. L, Palinski W et Tsimikas S (2004). Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflects changes in plaque composition consistent with plaque stabilization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24:2307–2312. (Cité pages 17 et 20.)

Truijman M. T. B, Kwee R. M, van Hoof R. H. M, Hermeling E, van Oostenbrugge R. J, Mess W. H, Backes W. H, Daemen M. J, Bucerius J, Wildberger J. E et Kooi M. E (2013). Combined 18F-FDG PET-CT and DCE-MRI to assess inflammation and microvascularization in atherosclerotic plaques. *Stroke*, 44:3568–3570. (Cité pages 62, 63, 64 et 66.)

Tsimikas S, Shortal B. P, Witztum J. L et Palinski W (2000). In vivo uptake of radiolabeled MDA2, an oxidation-specific monoclonal antibody, provides an accurate measure of atherosclerotic lesions rich in oxidized LDL and is highly sensitive to their regression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:689–697. (Cité page 20.)

Vallabhajosula S (2009). *Molecular imaging : radiopharmaceuticals for PET and SPECT*. Springer Berlin Heidelberg. (Cité page 17.)

Van Cittert P (1931). Zum einfluss der spaltbreite auf die intensitätsverteilung in spektrallinien. ii. *Zeitschrift für Physik*, 69:298–308. (Cité page 98.)

Varga A, Gruber N, Forster T, Piros G, Havasi K, Jebelovszki E et Csanády M (2004). Atherosclerosis of the descending aorta predicts cardiovascular events : a transesophageal echocardiography study. *Cardiovasc. Ultrasound*, 22:2–21. (Cité page 8.)

Videen T. O, Perlmutter J. S, Mintun M. A et Raichle M. E (1988). Regional correction of positron emission tomography data for the effects of cerebral atrophy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 8:662–670. (Cité page 98.)

Wallach D, Lamare F, Kontaxakis G et Visvikis D (2012). Super-resolution in respiratory synchronized positron emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 31:438–448. (Cité page 78.)

Watanabe M, Sangawa A, Sasaki Y, Yamashita M et Tanaka-shintani M (2007). Distribution of inflammatory cells in adventitia changed with advancing atherosclerosis of human coronary artery. *J. Atheroscler. Thromb.*, 14:325–331. (Cité page 77.)

Winter P. M, Morawski A. M, Caruthers S. D, Fuhrhop R. W, Zhang H, Williams T. A, Allen J. S, Lacy E. K, Robertson J. D, Lanza G. M et Wickline S. A (2003). Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation*, 108:2270–2274. (Cité page 16.)

Woodard H. Q (1986). The composition of body tissue. *Br. J. Radiol.*, 59:1209–1219. (Cité page 75.)

Wu Y.-w, Kao H.-l, Chen M.-f, Lee B.-c, Tseng W.-y. I et Jeng J.-s (2007). Characterization of plaques using 18 F-FDG PET/CT in patients with carotid atherosclerosis and correlation with matrix metalloproteinase-1. *J. Nucl. Med.*, 48:227–233. (Cité pages 59, 62, 63, 64 et 65.)

Wu Y.-W, Kao H.-L, Huang C.-L, Chen M.-F, Lin L.-Y, Wang Y.-C, Lin Y.-H, Lin H.-J, Tzen K.-Y, Yen R.-F, Chi Y.-C, Huang P.-J et Yang W.-S (2012). The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 39:399–407. (Cité pages 59, 62, 63, 64 et 66.)

Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, Parker J. A, Palmer M. R, Varkey S, Kolodny G et Laham R (2009). Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J. Nucl. Med.*, 50:563–568. (Cité pages 18, 62, 63, 64 et 65.)

Xu X. G, Chao T. C et Bozkurt A (2000). VIP-MAN : An image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the visible man project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Phys.*, 78:476–486. (Cité page 70.)

Yang J, Huang S.-C, Mega M, Lin K, Toga A, Small G et Phelps M (1996). Investigation of partial volume correction methods for brain fdg pet studies. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 43:3322–3327. (Cité page 98.)

Yano Y, Budinger T. F, Ebbe S. N, Mathis C. A, Singh M, Brennan K. M et Moyer B. R (1985). Gallium-68 lipophilic complexes for labeling platelets. *J. Nucl. Med.*, 26:1429–1437. (Cité pages 19 et 20.)

Yoo H, Kim J. W, Shishkov M, Namati E, Morse T, Shubochkin R, McCarthy J. R, Ntziachristos V, Bouma B, Jaffer F. A et Tearney G. J (2012). Intra-arterial catheter for simultaneous microstructural and molecular imaging in vivo. *Nat. Med.*, 17:1680–1684. (Cité page 16.)

Yoo H. J, Kim S, Park M. S, Yang S. J, Kim T. N, Seo J. A, Kim S. G, Kim N. H, Seo H. S, Baik S. H, Choi D. S et Choi K. M (2011). Vascular inflammation stratified by C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels : analysis with 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.*, 52:10–17. (Cité pages 59, 62, 63, 64, 65 et 66.)

Yuan C et Kerwin W. S (2004). MRI of atherosclerosis. *J. Magn. Reson. Imaging*, 19:710–719. (Cité page 14.)

Zaidi H et Hasegawa B. H (2006). Attenuation correction strategies in emission tomography. *Dans* Zaidi H, éditeur : *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*, chapitre 6, pages 167–204. Kluwer Academic Publishers, Boston. (Cité page 44.)

Zaidi H, Hasegawa B. H, Tsui B. M. W, Hutton B. F, Nuyts J, Frey E. C, Koral K. F, Rousset O. G, Braun M, Slomka P, Boudraa A. O, Bentourkia M, Van Laere K, Germano G, Mankoff D. A, Muzi M, Stabin M. G et Brill A. B (2006). *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*. Kluwer Academic Publishers, Boston. (Cité page 44.)

Zubal I. G, Harrell C. R, Smith E. O, Rattner Z, Gindi G et Hoffer P. B (1994). Computerized three-dimensional segmented human anatomy. *Med. Phys.*, 21:299–302. (Cité page 70.)

Publications

Articles dans des revues avec comité de lecture

- Huet, P., Burg, S., Le Guludec, D., Hyafil, F. et Buvat, I. (2015). Variability and uncertainty of FDG PET imaging protocols for assessing inflammation in atherosclerosis : suggestions for improvement. J. Nucl. Med. 56 :552-559.
- Burg, S., Dupas, A., Stute, S. , Dieudonné, A. , Huet, P., Le Guludec, D., Buvat, I. (2013) Partial volume effect estimation and correction in aortic vascular wall in PET imaging. Phys. Med. Biol. 58 :7527-7542.

Communications avec acte

- Huet, P., Burg, S., Hyafil, F., Le Guludec, D. et Buvat, I. (2013). Highly realistic FDG PET simulations of patients with atherosclerotic plaques. J. Nucl. Med 54 (Supplement 2) :2080
- Huet, P., Burg, S., Hyafil, F., Le Guludec, D. et Buvat, I. (2013). Atherosclerosis imaging in FDG-PET : quantitative accuracy as a function of the lesion features, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 40 :S407.
- Huet, P., Burg, S., Stute, S., Le Guludec et D., Buvat, I. (2013). Monte Carlo simulations in PET : what should be the spatial sampling of the input activity map ? Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 40 :S157.
- Burg, S., Hyafil, F., Louedec, L., Leygnac, S., Huet, P., Le Guludec, D. et Buvat, I. (2014). Effect of image reconstruction on FDG uptake quantification in atherosclerotic plaques of a rabbit model. J. Nucl. Med. 55 :606.

Communications sans acte

- Huet, P., Burg, S., Buvat, I. (2013). GATE simulations of highly realistic PET acquisitions of patients with atherosclerotic plaques. Geant4 2013 International User Conference.